



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

BRENDA EVELIN BARRETO DA SILVA

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A COINFECÇÕES ENTRE  
MULHERES VIVENDO COM HIV/AIDS EM ESTADO DO NORDESTE DO BRASIL**

SÃO CRISTÓVÃO

2020

BRENDA EVELIN BARRETO DA SILVA

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A COINFECÇÕES ENTRE  
MULHERES VIVENDO COM HIV/AIDS EM ESTADO DO NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Enfermagem.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lígia Mara Dolce de Lemos

SÃO CRISTÓVÃO

2020

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S586p | <p>Silva, Brenda Evelin Barreto da</p> <p>Prevalência e fatores associados a coinfeções entre mulheres vivendo com HIV/AIDS em estado do Nordeste do Brasil / Brenda Evelin Barreto da Silva ; orientadora Lúgia Mara Dolce de Lemos. – Aracaju, 2020.</p> <p>111 f. : il.</p> <p>Dissertação (mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Sergipe, 2020.</p> <p>1. AIDS. 2. HIV. 3. HIV – Coinfecção. 4. AIDS – Mulheres. 5. Papilomavírus humano. 6. HIV – Região Nordeste – Brasil. I. Lemos, Lúgia Mara Dolce de, orient. II. Título.</p> <p>CDU 616-083:578.828</p> |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

BRENDA EVELIN BARRETO DA SILVA

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A COINFECÇÕES ENTRE  
MULHERES VIVENDO COM HIV/AIDS EM ESTADO DO NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Enfermagem.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Lígia Mara Dolce de Lemos

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Dra. Lígia Mara Dolce de Lemos**  
Presidente – Universidade Federal de Sergipe

---

**Prof. Dr. Victor Santana Santos**  
1º examinador – Universidade Federal de Alagoas

---

**Prof. Dr. Marcus Vinicius de Aragão Batista**  
2º examinador – Universidade Federal de Sergipe

**PARECER**

---

---

---

---

Dedico este trabalho à Profa. Lígia Lemos,  
meu exemplo e inspiração. A senhora me fez  
sonhar e, agora, estou realizando um sonho.

Amor e eterna gratidão a ti.

---

## Agradecimentos

---

Em primeiro lugar, agradeço a **Deus**. Quando não tinha forças, foi por Ele que chamei... Ele me atendeu e rege por mim todos os dias. Obrigada, meu Pai grandioso, obrigada por tantas bênçãos e realizações e por colocar tantos anjos em minha vida que me ajudam sempre nesta caminhada. Sendo assim, minha eterna gratidão:

- ❖ Ao maior amor da minha vida, **meu pai, José Almeida**. Filho, esposo e pai dedicado e responsável que com amor e sabedoria soube me conduzir pelo melhor caminho. Muitas vezes, abdicou de seu trabalho, suas vontades e seu lazer por mim e para que eu pudesse me dedicar aos estudos e à essa pesquisa. Pai, eu não consigo mensurar o tamanho do meu amor por você! Você é tudo para mim! “(...) e se Deus me desse uma chance de viver outra vez, eu só queria se tivesse você.”
- ❖ À **minha mãe, Flávia**. Agradeço por tudo que tem feito por nossa família nesses últimos anos. Mulher forte e trabalhadora que diante de tantas dificuldades, não abaixou a cabeça e luta diariamente. Mãe, obrigada por tudo! Com fé em Deus, recompensarei você e meu pai por tudo que têm abdicado por nós... eu te amo tanto!
- ❖ Aos meus queridos **avós**. À minha **vovó Aniete**, melhor avó e costureira do mundo, obrigada por toda ajuda, apoio, incentivo e amor... a senhora se doa tanto à nossa família! Te amo muito, vovó! Ao meu **vovô Pedrinho** e minha **vovó Ceci**, minha saudade diária.... escrevo com lágrimas nos olhos, porque a distância dói no peito e na alma. Eu queria tanto vocês mais perto de mim. Obrigada por tanto amor e cuidado... eu os amarei eternamente!
- ❖ À **Profa. Dra. Lígia**, mais que uma professora, uma mãe, um presente de Deus. A senhora me acolheu e me guiou como uma filha! Essa conquista dedico a ti! Sou muito grata por todos os conselhos, ajuda e incentivo, por acreditar e confiar em mim. Estarei contigo para tudo.
- ❖ A todos os anjos/irmãos de alma e coração que Deus colocou em minha vida, meus **pequenos de quatro patas**, em especial **Dody, Jolie, Théo, Sofia, Cauã e Neymar**. Eles são as razões da minha alegria, meus melhores amigos, meus amores incondicionais. “Eles nasceram sabendo amar de uma forma que levamos a vida inteira para aprender.”

- ❖ A meus padrinhos, **João e Cristina** e à toda minha família: **meus tios, tias, primos e primas**. Obrigada por serem a base da minha vida. Cada um de vocês tem um espaço em meu coração e faz parte das minhas conquistas. Amo muito vocês!
- ❖ Aos meus **amigos** de infância, do IDFG, Amadeus e UFS. Vocês são essenciais em minha vida. Em especial, Lari, Ingrid, Bruno, Camila, Kenani, Rosi, Valéria, Nathália e Cari, por acreditarem sempre em mim e me incentivarem ao longo desses quase dois anos de mestrado! Amo vocês!
- ❖ À **Ingrid Emmily**, minha amiga e eterna duplinha de TCC. Agradeço por ter estado comigo desde o início dessa pesquisa, por tantos perrengues, estresses e alegrias que passamos JUNTAS! Obrigada por tudo, amiga! Amo você!
- ❖ Aos professores **Dr. Victor Santana** e **Dr. Marcus Vinicius**. Obrigada pelo apoio, pela parceria e por toda ajuda ao longo desta pesquisa! Que os laços construídos continuem firmes e fortes! Serei eternamente grata.
- ❖ Aos demais que me ajudaram a desenvolver este trabalho. Gratidão aos coletadores, em especial **Iasmim, Ítalo e Matheus**, por tanta responsabilidade e cuidado com a pesquisa. Aos amigos que fiz no Centro de Especialidades Médicas de Aracaju, tanto no CTA/SAE, quanto no arquivo, em especial **Enfa. Mônica e Moreira**, por toda ajuda e carinho. Aos ginecologistas que me ajudaram na coleta, em especial **Giovana de Matos**, tão humana e humilde comigo e com seus pacientes! Gio, obrigada pela amizade construída, pelo apoio e pelas palavras de incentivo e carinho.
- ❖ À todas as **mulheres** que participaram deste estudo. Agradeço a confiança depositada em mim e em meus colegas e por tantas histórias de vida e de luta que vocês compartilharam conosco... vocês contribuíram para nosso crescimento pessoal, acadêmico e profissional. Gratidão eterna!
- ❖ À **Universidade Federal de Sergipe**, pelo conhecimento, crescimento e amadurecimento adquiridos ao longo de quase sete anos entre graduação e mestrado. Nela, conheci pessoas maravilhosas e vivi experiências que fizeram eu enxergar o mundo de outra forma.

- ❖ A todos os professores do **Departamento de Enfermagem** e do **Programa de Pós-graduação em Enfermagem** pelos conhecimentos compartilhados, pelo apoio e incentivo à pesquisa. Gratidão!
- ❖ À **Liga Acadêmica de Sexualidade e Infecções Sexualmente Transmissíveis**, por tanto aprendizado e pela grande contribuição na minha formação acadêmica e profissional. “Eu amo uma liga”. Agradeço também aos amigos queridos que ganhei nesses quase cinco anos de LASIST-UFS, em especial Paula, Marcelo, Lorena, Mateus e José Matheus.
- ❖ Às **amigas** que fiz no **mestrado**, presentes de Deus. Nunca imaginei que teria uma turma tão unida e querida. Vocês têm um espaço especial em meu coração! Agradeço por enfrentarmos tudo juntas, por nos ajudarmos em todos os momentos difíceis, pelo ombro-amigo e por tanto amor e carinho. Não sei como teria sido sem vocês.
- ❖ Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** e a **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, órgão e fundação essenciais para a pesquisa brasileira. Agradeço ao apoio financeiro que tornou possível a realização desse trabalho.
- ❖ A todos que, direta ou indiretamente, de alguma forma contribuíram para que este sonho se tornasse possível. Muito obrigada.



“Posso, tudo posso Naquele que me fortalece  
Nada e ninguém no mundo vai me fazer desistir  
Quero, tudo quero, sem medo entregar meus projetos  
Deixar-me guiar nos caminhos  
Que Deus desejou pra mim e ali estar  
Vou perseguir tudo aquilo que Deus já escolheu pra mim  
Vou persistir, e mesmo nas marcas daquela dor  
Do que ficou, vou me lembrar  
E realizar o sonho mais lindo que Deus sonhou  
Em meu lugar estar na espera de um novo que vai chegar  
Vou persistir, continuar a esperar e crer  
E mesmo quando a visão se turva e o coração só chora  
Mas na alma, há certeza da vitória”.

(Tudo posso - Celina Borges)

---

## RESUMO

---

SILVA, B. E. B. **Prevalência e fatores associados a coinfeções entre mulheres vivendo com HIV/AIDS em estado do nordeste do Brasil.** 2020. 112p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

**Introdução:** o impacto da interação biológica entre o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e as coinfeções é bastante discutido mundialmente. **Objetivo:** verificar a prevalência de coinfeções em mulheres com HIV/AIDS de Sergipe. **Métodos:** estudo transversal realizado com 435 mulheres HIV-positivas acompanhadas no ambulatório de referência em HIV/AIDS de Sergipe, entre agosto de 2014 e novembro de 2017. Após entrevista, verificou-se relatórios clínicos e testes laboratoriais de sífilis, hepatites B e C, toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus. A coinfeção HIV-tuberculose foi analisada através do pareamento determinístico com a base de dados do SINAN/Sergipe. Para realização do diagnóstico molecular do papilomavírus humano (HPV), foram coletadas amostras do canal endocervical de 270 participantes. O DNA foi extraído e amplificado através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase. Realizou-se estatística descritiva e análises bivariadas para mensurar associações entre variáveis independentes e ocorrência de coinfeções. **Resultados:** entre as 435 mulheres HIV-positivas, a mediana (intervalo interquartil) de idade foi de 38 (30-46) anos; 209 (48,5%) tinham de zero a quatro anos de estudo; 280 (67,6%) estavam em união conjugal; e 191 (45,4%) tiveram a primeira relação sexual com menos de 15 anos. Ser de raça negra (Razão de Prevalência (RP)= 1.58, IC 95%= 0.75-3.33), contrair o HIV por via sexual (RP= 1.58, IC 95%= 0.80-2.73), ter a primeira relação sexual com menos de 15 anos (RP= 1.51, IC 95%= 0.93-2.45) e fazer sexo por dinheiro (RP= 1.76, IC 95%= 0.88-3.50) foram fatores preditores da ocorrência de coinfeção. As prevalências das coinfeções identificadas nesse estudo foram: 9,1% para sífilis (38/419), 3,9% para tuberculose (17/435), 3,8% para toxoplasmose (13/340), 2,5% para hepatite C (10/401), 2,3% para hepatite B (9/394) e 1,8% para rubéola (5/280). Além disso, foram detectadas soropositividades para o anticorpo IgG contra o citomegalovírus (96,2%), rubéola (90%) e toxoplasmose (71,2%). Entre as 270 mulheres que fizeram o teste molecular de detecção do HPV, 150 (5,6%) apresentaram positividade. Foram identificados 24 tipos virais, 113 (72%) de HPV de alto risco de oncogenicidade e o mais prevalente foi o HPV 16 (53/35.3%), seguido por: HPV 6, 31, 33 e 35 (9/6%, cada). O status positivo para HPV apresentou associação com ter de 4 a 8 anos de

estudo (*Odds Ratio* (OR)= 3.03; IC 95%=1.45-6.53; P= 0.002) e ter sido diagnosticada com HIV a menos de cinco anos (OR= 1.90; IC 95%= 1.06-3.40; P= 0.027). Entre 231 mulheres, 31 (13,4%) apresentavam anormalidades citológicas, sendo a maior parte de lesões escamosas de alto grau (16/51,6%). Das 200 (86,6%) que foram negativas para lesões e malignidade na citologia, 99 (49,5%) apresentavam positividade para HPV. **Conclusões:** a sífilis e o HPV foram as coinfeções mais prevalentes, o que evidencia uma maior vulnerabilidade a infecções sexualmente transmissíveis. Além disso, foi detectada uma ampla diversidade de genótipos de HPV de alto risco, sendo o HPV 16 o mais prevalente. Assim, as informações obtidas nesse estudo podem ajudar no fortalecimento de políticas públicas de prevenção e diagnóstico de coinfeções direcionadas a população feminina vivendo com HIV/AIDS de Sergipe.

**Palavras-chave:** Coinfecção por HIV. AIDS. HIV. Papilomavírus Humano. Mulheres.

## ABSTRACT

---

SILVA, B. E. B. **Prevalence and factors associated with coinfections among women living with HIV/AIDS in a state in northeastern Brazil.** 2020. 112p. Dissertation (Master in Nursing) - Center for Biological and Health Sciences, Graduate Programme in Nursing, Federal University of Sergipe, São Cristóvão.

**Introduction:** the impact of the biological interaction between Human Immunodeficiency Virus (HIV) and coinfections is widely discussed in the world context. **Objective:** to verify the prevalence of coinfections in women living with HIV/AIDS in a state in northeastern Brazil. **Methods:** A cross-sectional study was conducted at reference outpatient clinic for people living with HIV/AIDS in Sergipe state between August 2014 and November 2017. A total of 435 HIV-positive women were followed-up at the clinic. After interview, clinical reports and laboratory tests of syphilis, hepatitis B and C, toxoplasmosis, rubella and cytomegalovirus were verified. HIV-Tuberculosis coinfection was analysed by record linkage with the SINAN/Sergipe database with reported tuberculosis cases in women between 2001 and 2017. For the molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV), samples of the endocervical canal were collected of 270 women participating in the study. DNA was extracted and amplified by the Polymerase Chain Reaction technique and genotyping was performed by sequencing the positive samples. Descriptive statistics and bivariate analyses were performed to measure associations between independent variables and occurrence of coinfections. **Results:** Among 435 HIV-positive women, the median (interquartile range) age was 38 (30-46) years old; 209 (48.5%) had 0-4 years of schooling; 280 (67.6%) were in marital union; and 191 (45.4%) had their first sexual intercourse under 15 years old. Being black (Prevalence Ratio (PR) 1.58, 95% CI= 0.75-3.33), acquiring HIV through sexual intercourse (PR=1.58, 95% CI= 0.80-2.73), having first sexual intercourse under the age of 15 (PR=1.51, 95% CI= 0.93-2.45), and having sex for money (PR=1.76, 95% CI=0.88-3.50) were predictors of coinfection. The prevalences of coinfections identified in this study were: 9.1% for syphilis (38/419), 3.9% for tuberculosis (17/435), 3.8% for toxoplasmosis (13/340), 2.5% for hepatitis C (10/401), 2.3% for hepatitis B (9/394) and 1.8% for rubella (5/280). In addition, seropositivity for IgG antibody against cytomegalovirus (96.2%), rubella (90%) and toxoplasmosis (71.2%) were detected. Among the 270 women who underwent the HPV-DNA detection test, 150 (5.6%) were positive. Twenty-four viral types were identified, 113 (72%) had high risk of oncogenicity HPV and the most prevalent was HPV 16 (53/35.3%), followed by: HPV 6, 31, 33 and 35 (9/6%, each). Positive

HPV status was statistically associated with having 4-8 years of schooling (Odds Ratio (OR)= 3.03; 95%CI=1.45-6.53; P=0.002) and having been diagnosed less than five years ago (OR=1.90; 95%CI=1.06-3.40; P=0.027). Among 231 women, 31 (13.4%) had cytological abnormalities, most of them with high-grade squamous intraepithelial lesions (16/51.6%). Of the 200 (86.6%) who were negative for lesions and malignancy on cytology, 99 (49.5%) were HPV DNA positive. **Conclusions:** syphilis and HPV were the most prevalent coinfections, which shows a higher vulnerability to sexually transmitted infections. In addition, a large diversity of HPV genotypes was detected, of which HPV 16 was the most prevalent. Thus, the information obtained in this study can help strengthen public policies for prevention and diagnosis of coinfections directed at the female population living with HIV/AIDS in Sergipe.

**Keywords:** Coinfection. Acquired Immunodeficiency Syndrome. HIV. Papillomaviridae. Women.

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

|                |                                                                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AIDS           | Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência adquirida)                           |
| Anti-HBC       | Anticorpo contra o vírus da hepatite B                                                                |
| Anti-HCV       | Anticorpo contra o vírus da hepatite C                                                                |
| ARV            | Antirretroviral                                                                                       |
| CCI            | Câncer cervical invasivo                                                                              |
| CCU            | Câncer do colo do útero                                                                               |
| CDC            | Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Controle e Prevenção de doenças)                |
| CH             | Captura Híbrida                                                                                       |
| CNPq           | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico                                         |
| CRIST/HIV/AIDS | Centro de Referência para atendimento às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV e AIDS |
| CV             | Carga viral                                                                                           |
| DNA            | Ácido desoxirribonucleico                                                                             |
| FTA-abs        | Fluorescent treponemal antibody absorption                                                            |
| IST            | Doenças Sexualmente Transmissíveis                                                                    |
| HAART          | Terapias Antirretrovirais de Alta Potência                                                            |
| HBV            | Vírus da Hepatite B                                                                                   |
| HBeAg          | Antígeno E da hepatite B                                                                              |
| HBsAg          | Antígeno de superfície da hepatite B                                                                  |
| HCV            | Vírus da Hepatite C                                                                                   |
| HIV            | Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)                                       |
| HPV            | Human Papiloma Virus (Papilomavírus humano)                                                           |
| HPV-AR         | Papilomavírus Humano de alto risco                                                                    |
| HPV-pAR        | Papilomavírus Humano de provável alto risco                                                           |
| IST            | Infecções Sexualmente Transmissíveis                                                                  |
| LIBG           | Lesão Intraepitelial de Baixo Grau                                                                    |
| LIAG           | Lesão Intraepitelial de Alto Grau                                                                     |
| NIC            | Neoplasias intraepiteliais cervicais                                                                  |
| PCR            | Reação em cadeia da polimerase                                                                        |

|       |                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------|
| RNA   | Ácido ribonucleico                                      |
| SAE   | Serviço de Assistência Especializada em DST, HIV e AIDS |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação         |
| TARV  | Terapia Antirretroviral                                 |
| TB    | Tuberculose                                             |
| TCLE  | Termo de consentimento livre e esclarecido              |
| UFS   | Universidade Federal de Sergipe                         |
| VDRL  | Veneral Disease Research Laboratory                     |

## SUMÁRIO

---

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                 | <b>17</b> |
| <b>2 OBJETIVOS .....</b>                                                                  | <b>19</b> |
| 2.1 Objetivo geral.....                                                                   | 19        |
| 2.2 Objetivos específicos.....                                                            | 19        |
| <b>3 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                                      | <b>20</b> |
| <b>3.1 Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida ....</b> | <b>20</b> |
| 3.1.1 Breve histórico.....                                                                | 21        |
| 3.1.2 Epidemiologia.....                                                                  | 21        |
| <b>3.2 Coinfecções em pessoas vivendo com HIV/AIDS .....</b>                              | <b>24</b> |
| 3.2.1 Tuberculose .....                                                                   | 25        |
| 3.2.2 Hepatites B e C .....                                                               | 27        |
| 3.2.3 Toxoplasmose.....                                                                   | 29        |
| 3.2.4 Sífilis.....                                                                        | 31        |
| 3.2.5 Citomegalovírus .....                                                               | 32        |
| 3.2.6 Rubéola.....                                                                        | 33        |
| 3.2.7 Papilomavírus Humano (HPV).....                                                     | 33        |
| <b>4 MÉTODOS.....</b>                                                                     | <b>40</b> |
| <b>4.1 Delineamento do estudo .....</b>                                                   | <b>40</b> |
| <b>4.2 Local do estudo .....</b>                                                          | <b>40</b> |
| <b>4.3 População do estudo .....</b>                                                      | <b>40</b> |
| <b>4.4 Instrumento da coleta.....</b>                                                     | <b>41</b> |
| <b>4.5 Sistemática da coleta .....</b>                                                    | <b>42</b> |
| <b>4.6 Classificação das alterações cervicais .....</b>                                   | <b>43</b> |
| <b>4.7 Diagnóstico Molecular do HPV .....</b>                                             | <b>44</b> |
| <b>4.9 Análise de dados .....</b>                                                         | <b>45</b> |
| <b>4.10 Aspectos éticos .....</b>                                                         | <b>45</b> |
| <b>4.11 Exequibilidade e relevância científica .....</b>                                  | <b>46</b> |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                                                                 | <b>47</b> |
| <b>6 CONCLUSÃO.....</b>                                                                   | <b>ou</b> |
| <b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                                        | <b>82</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                  | <b>83</b> |



|                                                                                            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>APÊNDICE A – Instrumento de coleta .....</b>                                            | <b>98</b>  |
| <b>APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>                       | <b>100</b> |
| <b>ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>                             | <b>101</b> |
| <b>ANEXO B – Termo de aceitação de apoio financeiro (CNPQ) .....</b>                       | <b>103</b> |
| <b>ANEXO C – Apresentação de trabalhos em congressos .....</b>                             | <b>104</b> |
| <b>ANEXO D - Normas de submissão da revista "<i>Journal of Medical Virology</i>" .....</b> | <b>107</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

---

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), se não tratada, pode levar a uma imunodeficiência progressiva e aumentar a susceptibilidade a várias doenças. E, apesar da existência de diversas estratégias preventivas, as coinfeções continuam debilitando a saúde dos indivíduos soropositivos e causando milhares de mortes em todo o mundo (BRASIL, 2019a; JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2017).

Diante disto, com a epidemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) resistindo há quase 40 anos, muito tem-se discutido sobre o impacto da interação biológica entre o HIV e as coinfeções bacterianas, parasitárias e/ou virais (IROEZINDU, 2016; CRABTREE-RAMIREZ et al., 2016; XIAO et al., 2013).

A princípio, devido a curta sobrevida dos indivíduos acometidos pela síndrome, era difícil avaliar as coinfeções do ponto de vista clínico, etiológico e epidemiológico. No entanto, com os avanços científicos que permitiram o desenvolvimento e a introdução de terapias antirretrovirais (TARV), a história natural da infecção pelo HIV foi modificada positivamente e tornou-se uma condição crônica (UNITED STATES OF AMERICA, 2017a).

Consequentemente, houve uma redução significativa da incidência de infecções oportunistas, da morbimortalidade causada pelas mesmas e um aumento considerável do tempo de sobrevida das pessoas vivendo com HIV, o que favoreceu a ocorrência e diagnóstico das infecções anteriormente não identificadas (FAGUNDES et al., 2010; BUCHACZ et al., 2016; UNITED STATES OF AMERICA, 2017a).

Todavia, as doenças associadas à AIDS permanecem sendo causas de mortes que poderiam ser evitadas. Isto ocorre por diversos motivos que incluem: a) dificilmente os indivíduos são diagnosticados com HIV precocemente; b) nem todas as pessoas diagnosticadas tem acesso aos serviços de saúde e às TARV; c) as que realizam o tratamento podem não atingir a supressão viral contínua (SADIQ et al., 2005; UNITED STATES OF AMERICA, 2017a).

Normalmente, a frequência das coinfeções com HIV diferem de acordo com o agente etiológico e com a população estudada em diferentes países e, até mesmo, em diferentes regiões do mesmo país (BUCHACZ et al., 2016; AMIRI; MOSTAFAVI; MIRZAZADEH, 2016; FOLUSAKIN; FELLOW; SCOTT, 2017; FOWOTADE et al., 2015; BRASIL, 2017a; CALLEGARI et al., 2014). No Brasil, apesar de os homens serem mais acometidos pelo HIV, as mulheres compõem uma proporção crescente de infecção pelo vírus (BRASIL, 2019a).

De acordo com o Relatório de Monitoramento Clínico do HIV (BRASIL, 2017b), quando analisadas as etapas de cuidados contínuos, as mulheres apresentaram resultados superiores e mais satisfatórios do que os homens, com exceção da supressão viral, na qual possuíam valores semelhantes. Contudo, todos os anos no Brasil, em média quatro mil mulheres morrem tendo como causa básica a AIDS (BRASIL, 2019a).

Isto posto, a ocorrência dessas coinfeções também é preocupante em relação às mulheres, especialmente em idade reprodutiva e gestantes, pois há o risco de transmissão vertical não só do HIV, mas também de outras infecções oportunistas. Ademais, ainda podem provocar sérias complicações gestacionais e a morte da mãe e/ou do feto (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2017; BRASIL, 2017a). Mundialmente, foi estimado que, em 2015, mais de 4.700 mortes maternas ocorreram devido a causas ligadas, indiretamente, a doenças relacionadas a AIDS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Assim, a questão norteadora desse estudo foi: qual a prevalência e fatores associados a coinfeções em mulheres sororreagentes para HIV em Sergipe? Espera-se que com as informações obtidas nesse estudo, os serviços de saúde do estado desenvolvam melhores estratégias de fortalecimento, direcionamento e implantação de ações públicas de prevenção, controle, diagnóstico e tratamento das infecções oportunistas, com uma abordagem centrada na mulher com HIV em toda a sua diversidade. É essencial que o reconhecimento precoce, o controle e o tratamento das coinfeções sejam considerados prioritários para este segmento populacional, para que dessa forma se obtenha resultados satisfatórios na melhora e preservação da saúde dessas pacientes.

## 2 OBJETIVOS

---

### 2.1 Objetivo geral

- ✓ Analisar a ocorrência e os fatores associados a coinfeções em mulheres sororreagentes para HIV de Sergipe.

### 2.2 Objetivos específicos

- ✓ Verificar a prevalência de tuberculose, hepatites B e C, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e HPV em mulheres sororreagentes para HIV em Sergipe;
- ✓ Analisar os fatores associados à ocorrência de coinfeções em mulheres vivendo com HIV em Sergipe;
- ✓ Identificar os genótipos de HPV circulantes entre mulheres vivendo com HIV em Sergipe;
- ✓ Verificar as anormalidades cervicais em mulheres HIV reagentes de Sergipe.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

---

### 3.1 Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

O HIV é um retrovírus que pertence à família dos lentivírus. Como todos os retrovírus, contém como material genético o ácido ribonucleico (RNA), o qual, através da sua transcrição em ácido desoxirribonucleico (DNA), permite que o vírus se reproduza ao introduzir essa cópia no genoma do DNA da célula hospedeira. Deste modo, o ciclo de vida desse vírus consiste em utilizar essa célula hospedeira para produzir o maior número de patógenos possíveis (COFFIN, 1995; MCCUTCHAN, 1990).

A principal molécula de ligação que o HIV utiliza para obter entrada nas células hospedeiras é a glicoproteína da membrana CD4 encontrada nos linfócitos T, que são importantes células reguladoras do sistema imunológico. Esta ligação ocorre através de duas glicoproteínas virais presentes no envelope da bicamada lipídica que envolve o HIV, a gp120 e a gp41. Estas proteínas mediam o reconhecimento das células CD4+, permitindo que o vírus se ligue e as invadam (MCCUTCHAN, 1990).

Deste modo, durante a infecção, ocorre uma perda progressiva de linfócitos T CD4+ e os restantes são funcionalmente comprometidos. Com essa destruição maciça das células CD4+ e com o avanço da infecção, há o desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), uma doença caracterizada por uma imunossupressão profunda que torna o organismo ainda mais vulnerável a outras doenças (KAPLAN et al, 1995; ABBAS, 2005; UNITED STATES OF AMERICA, 2017a).

No entanto até evoluir para síndrome, o vírus pode ficar em um período de latência de em média 10 anos. Estudos mostram que a história natural da infecção pelo HIV pode ser subdividida em três fases (HARPER et al., 1986; LANG et al., 1989; COFFIN, 1995):

(1) Fase inicial: dentro de algumas semanas após a entrada do patógeno, ocorre a soroconversão, provocando alguns sintomas agudos e um rápido declínio de células T CD4+;

(2) Fase latente: ocorre o início da resposta imune viral, resultando em uma diminuição da carga viral de HIV, a infecção entra em um período de latência e a perda de células T CD4+ acontece de forma mais lenta. Nesta fase, é comum a não ocorrência de sinais e sintomas.

(3) AIDS: após o período de latência, a contagem de células T CD4+ caem de forma abrupta, ocorre um aumento significativo da carga viral e iniciam-se os primeiros sinais e sintomas da grave imunodepressão. E assim, o organismo não consegue mais controlar o aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias que definem a AIDS.

### *3.1.1 Breve histórico*

Os primeiros casos de AIDS começaram a ser identificados no início da década de 1980 em homens homossexuais, jovens e saudáveis (UNITED STATES OF AMERICA, 1981). Naquela época, a etiopatologia da doença era totalmente desconhecida e não se imaginava que, em pouco tempo, a AIDS atingiria tamanhas proporções, assumindo-se como epidemia e causando uma elevada taxa de mortalidade (CURRAN; JAFFE, 2011).

A princípio, a grande maioria dos casos acontecia entre pessoas de sexo masculino, principalmente em homens que fazem sexo com homens, o que fez a AIDS ser conhecida popularmente como “peste/câncer gay”. Assim, a ocorrência da AIDS entre a população feminina era pouco vislumbrada (SANTOS et al, 2009; NEVES et al 2010) e a sua existência era considerada restrita a parceiras de usuários de drogas, hemofílicos e de homens bissexuais, ou mulheres que faziam sexo por dinheiro (BRASIL, 2007).

No entanto, no início da década de 90, iniciou-se uma modificação no cenário da epidemia. O surgimento de casos de AIDS em outros segmentos populacionais fez com que se determinasse que o HIV não era transmitido exclusivamente através de relações homoafetivas, de compartilhamento de agulhas e seringas para uso de drogas injetáveis ou de transfusão sanguínea. Assim, uma das principais formas de transmissão passou a ser por relações heterossexuais, o que resultou num crescimento substancial de casos entre as mulheres (NEVES et al, 2010; BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001).

Apesar deste aumento, as mulheres foram bastante negligenciadas perante as estratégias de prevenção e controle da epidemia, as quais, priorizavam apenas a redução de casos de transmissão vertical. Somado a isto, diversos aspectos biológicos, socioeconômicos e culturais, que as tornam desiguais em face da sociedade, refletiram em uma maior vulnerabilidade ao HIV e seus agravos (PARKER; GALVÃO, 1996; JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2016; JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2017a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Em Sergipe, o primeiro caso diagnosticado foi em 1987 no município de Santa Luzia do Itanhy, advindo do estado de São Paulo com tuberculose e, como a maioria dos casos iniciais, já chegavam em fase terminal. O primeiro caso de mulher com AIDS foi diagnosticado em 1990 e em criança em 1993 (BRASIL, 2011a).

### *3.1.2 Epidemiologia*

Há décadas, a infecção por HIV atinge um elevado número de indivíduos em todo o mundo. Estimou-se que, até 2018, 74,9 milhões de pessoas já haviam sido infectadas pelo HIV e 32 milhões morreram de doenças relacionadas à AIDS. A população feminina mundial, em 2018, chegou a representar quase a metade (18,8 milhões) do total de número de pessoas vivendo com o HIV [37,9 milhões (32,7 – 44 milhões)]. Além disso, todas as semanas, aproximadamente seis mil mulheres jovens (entre 15 e 24 anos) são infectadas pelo vírus (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2019a).

A maior parte das pessoas que vivem com HIV concentra-se na África Subsaariana, principalmente na África Oriental e Austral [20,6 milhões (18,2 – 23,2 milhões)]. Seguindo-se pela África Ocidental e Central [5 milhões (4,0 – 6,3 milhões)]; Ásia e pacífico [5,9 milhões (5,1 – 7,1 milhões)]; Europa Ocidental e América do Norte [2,2 milhões (1,9 milhão – 2,4 milhões)]; América Latina [1,9 milhão (1,6 milhão – 2,4 milhões)]; Europa Ocidental e Ásia Central [1,7 milhão (1,5 – 1,9 milhão)]; Caribe [340 mil (290 – 390 mil)]; Oriente Médio e África do Norte [240 mil (160 – 390 mil)] (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2019a).

Em virtude da expansão e dos avanços no tratamento e controle da infecção pelo HIV, o mundo vive uma tendência de declínio tanto no número de mortes por doenças relacionadas à AIDS, quanto no número de novas infecções pelo HIV. Globalmente, houve uma queda de aproximadamente 1,7 milhões (1,3 milhão – 2,4 milhões) em 2004 para 770 mil (670 mil – 1,3 milhão) em 2018 no número anual de óbitos por doenças associadas a AIDS entre pessoas de todas as idades que vivem com o vírus, além disso, desde 2010 a mortalidade reduziu-se em 33% (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2019a).

Já a estimativa do número de casos novos de infecção por HIV mostrou que ocorreu uma baixa de cerca de 40% desde 1997 (2,9 milhões) e caiu de 2,1 milhões em 2010 para 1,7 milhão em 2018. No entanto, houve um aumento no número de novas infecções entre 2010 e 2018, nos continentes da Europa Oriental e Ásia (29%), Oriente Médio e Norte da África (10%) e América Latina (7%) (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2019a).

A redução dos índices de mortalidade por doenças relacionadas a AIDS ocorre mais na população feminina do que masculina, já que a proporção de mulheres que tem conhecimento da sorologia positiva e aderem ao tratamento é maior do que a dos homens. Na África Subsaariana, por exemplo, foram estimadas, em 2017, 300 mil (220 – 410 mil) mortes em homens em comparação com 270 mil (190 – 390 mil) mulheres, diferença que pode estar relacionado com o fato de as mulheres da África Oriental e Austral saberem mais do seu status

sorológico do que os homens (83% versus 75%) (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2018a).

No entanto, em decorrência de razões fisiológicas e sociais, as quais envolvem desigualdades de gênero e violência, as mulheres adolescentes e jovens africanas orientais e austrais tornam-se mais expostas e vulneráveis à aquisição do HIV. Em 2017, as mulheres representaram 59% das 980 mil (800 mil – 1,1 milhão) novas infecções que ocorreram entre adultos (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2018a).

Com isso, destaca-se o crescimento desproporcional da infecção entre a população feminina em comparação com outras regiões do mundo, onde a maioria dos casos ocorreram em populações-chave prevalentemente do sexo masculino e a porcentagem de novas infecções por HIV entre os homens chegou a 63% de 650 mil (590 – 750 mil) (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2018a).

Contrapondo-se com a África Oriental e Austral, na América Latina, em 2018, existiam mais homens vivendo com HIV do que mulheres [1,3 milhão (1,1 – 1,6 milhão) versus 580 mil (470 – 710 mil)]. No entanto, estas compõem uma proporção crescente de pessoas que vivem com o vírus, no mesmo ano, estima-se que tenha ocorrido 28 mil (22 – 35 mil) mulheres com 15 anos ou mais recém-infectadas com HIV (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2019b).

Já em relação ao número de mortes por doenças relacionadas à AIDS em relação aos gêneros, o cenário assemelha-se ao da região africana supracitada. Das 33 mil (23 – 44 mil) mortes entre adultos com 15 anos ou mais, em 2018, 11 mil (8,8 – 15 mil) ocorreram na população feminina e 22 mil (14 – 29 mil) entre a masculina. No entanto, o número total de óbitos associados à AIDS é baixo quando comparado a continentes asiáticos e africanos, isso ocorre devido a políticas de tratamento da infecção pelo HIV no continente latino-americano (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2019b).

O Brasil, país da América Latina, destaca-se por sua política de prevenção, diagnóstico, controle e tratamento da infecção por HIV. De 1980 até junho de 2019, foram detectados 966.058 casos de AIDS, sendo 633.462 (65,6%) em homens e 332.505 (34,4%) em mulheres. Nos últimos cinco anos, tem sido identificada, anualmente, uma média de quase 40 mil novos casos da doença (BRASIL, 2019a).

Desde 2013, as diretrizes referentes ao uso de TARV do país recomendam seu início imediato e oportuno tão logo que seja confirmada a infecção pelo HIV (independentemente do resultado da contagem de células T CD4+), melhorando a qualidade de vida dos pacientes e agindo também como forma adicional de prevenção (BRASIL, 2018a). Após essa



recomendação, foi registrado um declínio de aproximadamente 16% tanto na taxa de detecção de AIDS no país, quanto na taxa de mortalidade padronizada tendo como causa básica a AIDS (BRASIL, 2018b).

Em 2012, a taxa de detecção da doença foi de 21,7/100 mil habitantes e em 2018 passou a ser de 17,8/100 mil. Já em relação às mortes por doenças associadas a AIDS, desde o início da epidemia até dezembro de 2018 foram notificados 338.905 óbitos. Entre os anos de 2008 e 2018, foi identificada uma diminuição de 24,1% na taxa de mortalidade padronizada (5,8 para 4,4 óbitos por 100 mil habitantes). Apesar da queda nacional da taxa de detecção de AIDS nos últimos anos, foram observadas nas regiões Norte e Nordeste uma tendência de crescimento de 21,8% e 17%, respectivamente, entre os anos 2008 e 2018, além de um aumento de 26% e 2,8% no coeficiente de mortalidade padronizada (BRASIL, 2019a).

No menor estado do Brasil, Sergipe, localizado no Nordeste, foi observado um percentual de incremento de 10,1% na taxa de detecção de AIDS (15,8 casos/100 mil habitantes em 2008 versus 17,4 casos/100 mil habitantes em 2018) e de 12,1% no coeficiente de mortalidade (3,3 óbitos/100 mil habitantes em 2008 versus 3,7 óbitos/100 mil habitantes em 2018) no mesmo período (BRASIL, 2019a). No estado, até junho de 2019 foram notificados 5.767 casos de AIDS, sendo 105 em menores de 5 anos, 673 entre 15 e 24 anos, 3.893 em homens e 1874 em mulheres (BRASIL, 2019b).

### **3.2 Coinfecções em pessoas vivendo com HIV/AIDS**

A infecção devido ao HIV é descrita como uma progressiva deterioração da função imunológica caracterizada pela perda de linfócitos T CD4+. Com o declínio dessas células, as pessoas que vivem com HIV tornam-se suscetíveis a uma variedade de infecções. Estas, geralmente, são chamadas de “oportunistas” porque tiram proveito do sistema imunológico enfraquecido e podem causar graves doenças, influenciando significativamente na qualidade de vida dos portadores do vírus (KAPLAN et al., 1995; UNITED STATES OF AMERICA, 2017b).

Diante disso, pode-se constatar que a ocorrência de infecções em indivíduos vivendo com HIV/AIDS é um fenômeno esperado (FAUCI, 1984; LANG et al., 1989). No entanto, essas condições podem ser minimizadas com o uso oportuno e imediato das TARV (LODI et al., 2016; WEISSER et al., 2018).

Inicialmente, devido ao conhecimento escasso sobre a etiopatologia do HIV, não haviam opções de tratamento eficazes e a sobrevivência à infecção era vista como algo impossível.

Com o desenvolvimento de TARV de alta potência, houve uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos vivendo com HIV, um aumento na expectativa de vida e um prolongamento do tempo de evolução da infecção pelo vírus para a AIDS (FAGUNDES et al., 2010; BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001; UNITED STATES OF AMERICA, 2017b). Ao analisar a tendência das infecções oportunistas em pessoas infectadas pelo HIV antes e após o advento de Terapias Antirretrovirais de Alta Potência (HAART), estudos mostraram o seu declínio e a redução da mortalidade (COELHO et al., 2014; BUCHACZ et al., 2010).

E, apesar da quase inexistência de estudos que retratem a magnitude das coinfeções apenas entre a população feminina, os achados encontrados em uma coorte prospectiva e multicêntrica dos Estados Unidos, realizada com mulheres infectadas por HIV (sendo maioria gestantes) e seus filhos, foram consistentes com a descoberta relatada anteriormente (CHARURAT et al., 2004). Nesta, houve uma redução da incidência de todas as infecções definidoras da AIDS e uma diminuição de 40% na mortalidade na era pós-HAART entre as mulheres (CHARURAT et al., 2004).

Todavia, as doenças associadas à AIDS continuam causando morbidade e mortalidade que poderiam ser evitadas (SADIQ et al., 2005; UNITED STATES, 2017a). De acordo com a classificação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), uma série de infecções oportunistas e neoplasias são consideradas condições clínicas que definem o diagnóstico da AIDS, evidenciam-se entre elas: a neurotoxoplasmose, a tuberculose (TB) pulmonar atípica ou disseminada, a retinite por citomegalovírus e o câncer cervical uterino, o qual pode ser associado à infecção por Papilomavírus Humano (HPV) (UNITED STATES OF AMERICA, 2017a).

Contudo, também pode haver a ocorrência de doenças não definidoras de AIDS, como a sífilis e as hepatites virais (TENGAN et al., 2017; CALLEGARI et al., 2014), as quais podem refletir uma complexa interação entre a infecção por HIV, toxicidade dos antirretrovirais (ARV), os fatores de risco tradicionais (AKGÜN et al., 2011) e o envelhecimento natural (ONEN; OVERTON, 2011).

### 3.2.1 Tuberculose

Uma infecção que é considerada um grave problema de saúde global entre pessoas vivendo com o HIV é a tuberculose (TB). A imunossupressão ocasionada pelo HIV e o não uso da TARV são dois dos principais fatores de risco para a infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, pois elevam as chances de haver uma reativação de uma infecção latente de

tuberculose (ILTb), além disso, podem acelerar o desenvolvimento progressivo para TB ativa (BATISTA et al., 2013).

Quando comparadas com a população geral, em 2017, as pessoas vivendo com HIV tiveram um risco 20 vezes maior de desenvolver tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). E isso é bastante preocupante, principalmente, para os países endêmicos para a doença, pois o surgimento da epidemia da AIDS contribuiu para um aumento considerável no número de casos da tuberculose (KWAN, ERNST, 2011). Estudo de Guimarães e colaboradores (2012) detectou um decréscimo na incidência e prevalência da tuberculose na população geral no Brasil, nas Américas e no mundo entre 1990 e 2010, no entanto, identificou um aumento na incidência e taxas de detecção da coinfeção TB/HIV (GUIMARÃES et al., 2012).

Este fato impacta na mortalidade de pessoas vivendo com HIV-TB, fazendo com que a TB seja considerada a principal causa de morte em pessoas que vivem com HIV (uma a cada três mortes associadas a AIDS são causadas pela tuberculose). Em 2017, estimou-se que em torno de 10 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose. Destas, 9% (7,9-11%), cerca de 920 mil, foram pessoas vivendo com HIV e cerca de 300 mil foram à óbito em decorrência da coinfeção. Aproximadamente 84% dessas mortes ocorreram em países africanos, os quais apresentam uma prevalência estimada da coinfeção maior do que em outras localidades do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Os casos de TB acometem pessoas de todos os países e de todas as faixas etárias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), no entanto a proporção de sua ocorrência pode variar a depender da localidade, da origem populacional e suas características epidemiológicas, sociais e econômicas (GAO; ACHENG; FU, 2013; BATISTA et al., 2013). Com base nisso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborou três listas com países que possuem altos índices de TB, coinfeção TB/HIV e TB multirresistente (MDR). Esses são classificados como prioritários nas estratégias de enfrentamento da TB para o período de 2016 e 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Neste cenário, cada lista é composta por 30 países, havendo sobreposição entre elas, e cada uma equivale a aproximadamente 90% dos casos globais. Entre essas listas, o Brasil encontra-se em duas delas, integrando 19ª e 20ª colocação em relação à coinfeção TB-HIV e à carga de TB, respectivamente. Diversos fatores contribuem para este resultado do Brasil, entre eles, destacam-se: a vulnerabilidade social e econômica, e a infecção pelo HIV, que constitui uma das principais causas para a manutenção dos casos de tuberculose (GUIMARÃES et al., 2012; PRADO et al., 2014). Estudos utilizando base de dados nacionais retrataram a carga da

coinfecção TB-HIV no Brasil e sua correlação com o baixo nível socioeconômico (PRADO et al., 2014; CARVALHO et al., 2006; GUIMARÃES et al., 2012).

Diante desta problemática, o Ministério da Saúde do Brasil, desde 1998, recomenda a testagem rápida anti-HIV para todos os portadores de TB, além de outras estratégias de controle e enfrentamento da tuberculose no Brasil, as quais abrangem, diagnosticar e tratar a infecção latente e ativa da tuberculose em pessoas vivendo com HIV/aids e uso de TARV para HIV, que reduzem o risco de progressão para a TB ativa (BRASIL, 2011b).

Em 2016, do total de 69.509 casos novos de TB, 53.054 (76,3%) foram submetidos ao teste rápido, os quais apontaram a coinfecção por HIV em 6.501 (9,4%) (BRASIL, 2017a). Já em 2017, houve em leve aumento da incidência, foram detectados 69.569 casos novos de TB, dos quais 73,4% foram testados e 9,2% estavam coinfectados com HIV (BRASIL, 2018c). No entanto, por representar uma extensa área territorial e com diversidade social e cultural, essa proporção de testagem não ocorre de forma semelhante em todos os estados do país. Em 2016 e em 2017, observou-se que 17 estados, principalmente das regiões centro-oeste e nordeste, apresentaram taxas inferiores à nacional (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2018c).

Entre as capitais, em 2016, a testagem foi realizada em 77,3% dos casos incidentes de TB, quatro destacaram-se apresentando porcentagem superior a 90%, no entanto, foi observado que em três capitais: Cuiabá/Mato Grosso (MT); Campo Grande/Mato Grosso do Sul (MS) e Aracaju/Sergipe (SE), localizadas, inclusive, nas regiões sobreditas, a testagem foi realizada em menos de 60% dos casos (BRASIL, 2017a). Já em 2017, as capitais com taxas mais baixas foram: Belém/Pará (PA), Cuiabá/MT e Recife/ Pernambuco (PE) (BRASIL, 2018c).

Semelhante à sua capital Aracaju, o estado de Sergipe também apresentou uma porcentagem de realização de testagem para HIV inferior à média nacional. Entre os 659 casos de TB notificados em 2016, 445 (67,5%) realizaram o teste de HIV e a incidência da coinfecção HIV-TB foi de 4,9% (32 casos) (BRASIL, 2017a). No entanto, em relação às taxas de uso de TARV no decorrer do tratamento para TB, diferentemente do ano de 2016, o qual se evidenciou como um dos estados com menores percentuais (28,1%), em 2017, Sergipe destacou-se como um dos estados com maiores porcentagens (65,5%), superando à nacional (43,7%) (BRASIL, 2017a; 2018c).

### 3.2.2 Hepatites B e C

As hepatites virais B e C destacam-se como as principais causas de infecções hepáticas agudas e crônicas que podem evoluir para cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e

insuficiência hepática. São consideradas graves problemas de saúde e duas das principais causas de morte em todo o mundo. Em pessoas vivendo com HIV, este cenário é ainda mais preocupante, pois devido à imunossupressão, a coinfeção (HIV-Hepatite B ou HIV-Hepatite C) parece contribuir para uma piora do prognóstico, acelerando o curso da hepatite crônica para cirrose e falência hepática (PIROTH et al., 1998; BRASIL, 2017c; BRASIL, 2018a).

Apesar de o uso de TARV por pessoas vivendo com HIV ter modificado positivamente a história natural da infecção, melhorando os níveis de linfócitos T CD4+ e reduzindo a carga viral, a proporção de óbitos associados às doenças hepáticas aumentou. Isso ocorre porque o prolongamento da sobrevivência das pessoas infectadas por HIV permite que a doença hepática crônica se instale no organismo, o que facilita o desenvolvimento da cirrose. Além disso, a toxicidade hepática relacionada ao uso de ARV pode acelerar a progressão do dano no fígado (ROCKSTROH et al., 2005; WEIS et al., 2006; SULKOWSKI et al., 2000).

Devido ao compartilhamento das mesmas vias de transmissão e semelhantes fatores de risco, a coinfeção do HIV com hepatites virais é bastante comum. De acordo com o *Global Hepatitis Report* (2017), aproximadamente 2,7 milhões (1,8-3,9 milhões) de 36,7 milhões que vivem com o HIV no mundo estão coinfectados pelo vírus da hepatite B (HBV), com prevalência de 7,4%. Já em relação à hepatite C, estima-se que 2,3 milhões (1,3-4,4 milhões) de indivíduos vivendo com HIV possuem sorologia positiva para a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), com soroprevalência de 6,2% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Na América Latina, onde a proporção de jovens que usam drogas injetáveis é considerada elevada, revisões sistemáticas estimaram prevalências de coinfeção por HBV e HCV entre pessoas vivendo com HIV que variaram de 2,0% a 15,0% e de 0,7 a 58,5%, respectivamente (DEGENHARDT et al., 2017; TENGAN et al., 2017). Em relação à hepatite C, o Brasil destacou-se como um dos países onde foram encontradas as maiores prevalências da coinfeção, com predominância nas regiões sul (30% dos casos), sudeste (25,4%) e centro-oeste (8.9%) (TENGAN et al., 2017).

No país, as hepatites B e C são consideradas duas das coinfeções que mais acometem pessoas vivendo com HIV. Entre o período de 2007 a 2017, 5,2% dos indivíduos infectados com hepatite B apresentaram coinfeção por HIV, já em relação à hepatite C, essa proporção foi de 9,4% (BRASIL, 2018d).

Em um estudo realizado no Brasil foi constatado que mulheres brasileiras infectadas pelo HIV eram menos propensas a serem coinfectadas com hepatite B ou C do que homens. Neste estudo, a prevalência das coinfeções por HBV e HCV foram de 1% e 1,6%,

respectivamente, e entre os coinfectados, apenas 19% e 26,7% eram mulheres (OLIVEIRA; MERCHAN-HAMANN; AMORIM, 2014).

Diante da alta prevalência das hepatites virais, diversas estratégias são planejadas e implementadas para eliminá-las como problemas de saúde pública. Entre essas estratégias, tem-se vacinação profilática, redução de danos para pessoas que injetam drogas, tratamento para as pessoas infectadas. Estas podem ser direcionadas também para indivíduos vivendo com HIV (BRASIL, 2018a).

A medida mais eficaz contra a hepatite B é a vacinação, a qual comprovou-se que em recém-nascidos resultou uma diminuição substancial na prevalência da hepatite B em diversas regiões do mundo (TRÉPO; CHAN; LOK, 2014). Em indivíduos com HIV, em especial os imunocomprometidos, as taxas de soroconversão em resposta à vacinação contra o vírus são menores quando comparado à população geral imunocompetente. No entanto, é comprovada a eficácia da vacinação nesse grupo populacional. No Brasil, recomenda-se a vacina da hepatite B a todas as pessoas que vivem com HIV que não possuam marcadores sorológicos que comprovem sua imunidade à hepatite (BAILEY; SMITH; SANDS, 2008; KIM et al., 2009; PESSOA et al., 2010).

### 3.2.3 *Toxoplasmose*

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, parasito intracelular que possui alta capacidade de adaptação no meio ambiente, apresenta diversas formas de transmissão e é capaz de infectar vertebrados homeotérmicos, inclusive o homem (DUBEY; LINDSAY; SPEER, 1998; TENTER; HECKEROTH; WEISS, 2000; DUBEY; SU, 2009).

A transmissão ocorre, basicamente, de duas formas: adquirida e vertical. A primeira, acontece através da ingestão de cistos teciduais de carnes malcozida ou pela ingestão de oocistos esporulados por meio de água ou alimentos contaminados que são liberados principalmente, através das fezes de felinos (BARBOSA; HOLANDA; ANDRADE-NETO, 2009). Já a transmissão vertical, que decorre por via transplacentária, é considerada a forma mais preocupante, devido aos sérios danos neurológicos e oftalmológicos que podem acometer o feto (CARRUTHERS; SUZUKI, 2007).

Em grande parte das vezes, o desenvolvimento da infecção por toxoplasmose acontece de forma assintomática ou, ainda, oligossintomática em indivíduos imunocompetentes. Todavia, em imunossuprimidos, a infecção apresenta-se em sua forma mais grave, a neurotoxoplasmose, a qual gera sérias manifestações no Sistema Nervoso Central

(MONTROYA; LIESENFELD, 2004). Em pessoas vivendo com HIV, a toxoplasmose consiste em uma das principais infecções oportunistas e está intrinsecamente associada com o enfraquecimento do sistema imunológico, o qual expõe o organismo à parasitos intracelulares (ALIBERTI, 2005).

A ocorrência de um declínio na contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> está correlacionada com o alto risco de reativação de uma infecção latente por toxoplasmose (KODYM, et al., 2015). É demonstrado que a doença é uma das causas de encefalite focal associada à AIDS e, em grande parte dos casos, pode causar sequelas físicas e/ou psicológicas e até levar a morte (FOLUSAKIN; FELLOW; SCOTT, 2017; WEISS, DUBEY, 2009). Além disso, nestes pacientes, a coinfeção pode provocar a retinocoroidite toxoplásmica, uma importante inflamação ocular secundária que pode comprometer a visão de forma irreversível (RODGERS; HARRIS, 1996).

A prevalência de toxoplasmose varia substancialmente de acordo com as regiões geográficas e diferentes populações (NGOBENI; SAMIE, 2017; FOLUSAKIN; FELLOW; SCOTT, 2017; ZE-DONG WANG et al. 2017). De acordo com uma revisão sistemática e metanálise que caracterizou a epidemiologia e a carga da coinfeção por *T. gondii* em pessoas vivendo com HIV, de 25989 indivíduos HIV positivos, 7.326 estavam coinfectados e a prevalência foi estimada em 35,8%. Em relação aos países do Norte da África e Oriente Médio, a prevalência estimada da coinfeção foi mais elevada do que em outras regiões do mundo, como países da Ásia e do Pacífico (25,1%), da América do Norte e Europa Ocidental e Central (30,1%), da África Subsaariana ( 44,9%) e da América Latina e do Caribe (49,1%) (ZE-DONG WANG et al., 2017).

No Brasil, em uma coorte realizada no Rio de Janeiro que avaliou a tendência de infecções oportunistas associadas à AIDS em 25 anos (1987-2012), detectou-se que a toxoplasmose cerebral foi a terceira coinfeção mais incidente. Em outros estudos brasileiros realizados nos estados da Bahia e do Rio Grande do Sul, a soroprevalência para anticorpos contra o *T. gondii* em pessoas vivendo com HIV foi de 77,3% e 80%, respectivamente (NUNES et al., 2004; XAVIER et al., 2013).

Por fim, foi identificado que, a frequência e as taxas de casos fatais de neurotoxoplasmose cerebral associada à AIDS melhoraram consideravelmente após a dispensação de terapias antirretrovirais em indivíduos atendidos em um hospital de referência para doenças infectocontagiosas de São Paulo, Brasil. Contudo, apesar dos avanços, ainda é necessária a implantação de estratégias de saúde pública para diminuir a morbimortalidade causada pela coinfeção (VIDAL et al., 2005).

### 3.2.4 Sífilis

A sífilis é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Treponema pallidum*, e transmitida, principalmente, através do contato com lesões ativas durante as relações sexuais, vaginal, anal ou oral, além da possibilidade de transmissão materno-infantil (TSIMIS; SHEFFIELD, 2017).

Por conta da imunossupressão causada pela infecção por HIV, semelhantes fatores de risco e outras condições biológicas, os indivíduos HIV-positivos ficam mais suscetíveis a outras infecções sexualmente transmissíveis (IST), sendo a sífilis considerada uma das mais frequentes. Uma revisão sistemática que analisou a prevalência de coinfeções por IST em pessoas com HIV de diversas regiões do mundo, destacou a coinfeção sífilis-HIV como a mais comum. A taxa variou de 2-43% na Europa e 1-21% na América do Norte, com média de prevalência mundial de 9.5% (KALICHMAN; PELLOWSKI; TURNER, 2011).

Esta alta taxa gera preocupações, pois a sífilis pode trazer sérios prejuízos à saúde do indivíduo vivendo com HIV, já que altera a história natural da infecção e eleva a carga viral no plasma sanguíneo, diminui a contagem de linfócitos T CD4+, acelerando, assim, a progressão para a AIDS (KOFOED et al., 2006).

Outra gravidade é o acometimento dessa coinfeção em mulheres devido ao risco de transmissão vertical, já que mulheres com HIV tem maior predisposição de adquirir sífilis do que mulheres soronegativas, reforçando ainda mais a importância do rastreamento desta coinfeção, especialmente entre as gestantes (POTTER et al., 2006).

Estudos realizados no Brasil mostram que a prevalência da sífilis é heterogênea, variando conforme a localidade e a população investigada:

- 1) Recife/Pernambuco: os pesquisadores Rodrigues e Abath (2000) determinaram a sífilis como a IST mais frequentemente associada ao HIV (8,8%);
- 2) Vitória/Espírito Santo: a prevalência encontrada entre 438 pacientes infectados por HIV assistidos em um ambulatório de AIDS foi de 5,4% (CALLEGARI et al., 2014);
- 3) Rio de Janeiro/Rio de Janeiro: entre a população feminina, na cidade do Rio de Janeiro, foi detectada coinfeção sífilis-HIV em 4 (1,1%) das 372 mulheres assistidas em um hospital universitário (SIGNORINI et al, 2007);
- 4) Amazônia: estudo transversal que analisou a ocorrência de IST em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV de uma região amazônica do Brasil verificou que mulheres vivendo com HIV apresentavam maior variedade de IST, e a sífilis foi a segunda mais prevalente, afetando 9,8% (RODRIGUES et al., 2019);



- 5) Porto Alegre/Rio Grande do Sul: Um estudo sobre a coinfeção HIV-sífilis, com 1012 pessoas infectadas por HIV, foi realizado entre 1991 e 2008. Este detectou 208 (20.5%) pessoas coinfectadas, entre as quais 20% era do sexo feminino (ADOLF et al., 2012). Outro estudo realizado no mesmo local, que investigou a taxa de coinfeção por HIV-sífilis entre 1500 gestantes HIV-positivas entre 2010 e 2013, identificou que 155 (10.3%) estavam coinfectadas por sífilis, evidenciando a vulnerabilidade nesta população e a importância da melhoria do acesso ao serviço de saúde, controle, prevenção e tratamento (ACOSTA; GONÇALVES, 2016).

### 3.2.5 Citomegalovírus

O citomegalovírus faz parte da família *Herpesviridae* e uma das suas principais características é o ciclo de vida longo e persistente. Em um indivíduo saudável, a infecção por este vírus costuma ser assintomática e resolvida espontaneamente, entrando, assim, em um longo período de latência. No entanto, em imunossuprimidos, a infecção é uma importante causa de morbimortalidade, principalmente entre pacientes com AIDS não tratados. Nestes, pode haver reativação de uma infecção latente que podem ocasionar sérias complicações, como a retinite e a encefalite (MOCARSKI, 1996; KESTELYN; CUNNINGHAM, 2001; STEININGER et al., 2005).

Na era pré-HAART, a retinite por citomegalovírus associada à AIDS era uma das infecções oportunistas mais comuns e incapacitantes, ocorrendo em 20 a 40% dos pacientes e sendo considerada a principal causa de perda de visão entre as pessoas vivendo com HIV. Neste período, o tempo médio para evolução da doença era de 47 a 104 dias e a sobrevida média após o diagnóstico da coinfeção era de seis a 10 meses (GOLDBERG et al., 2005).

Após a introdução de antirretrovirais, devido ao controle da infecção pelo HIV com taxas aumentadas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e supressão viral, a incidência de retinite por citomegalovírus foi reduzida em cerca de 80%, com baixa recidiva, e a sobrevida elevou-se para mais de um ano (GOLDBERG et al., 2005; DEAYTON et al., 2000; WOHL et al., 2005).

Em um estudo realizado no Brasil, na cidade de Jundiaí, São Paulo, no período de 2011 a 2014, com 88 indivíduos infectados pelo HIV, foi detectada a soropositividade para o anticorpo IgM contra o citomegalovírus em 2,3%, indicando fase aguda da infecção, e para IgG em 20,5%, indicando exposição prévia e período de latência.

Assim, apesar da redução da incidência, aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV após a TARV, ainda é importante a investigação da

coinfecção por citomegalovírus em pessoas imunocomprometidas pelo HIV (LUCHETTI; DEL PORTO; MOURA, 2015).

### 3.2.6 Rubéola

A rubéola é uma doença imunoprevenível, de etiologia viral que pode ser transmitida por contato direto com pessoas infectadas, por meio de secreções de nasofaringe ou pelo ar. Apresenta sintomas benignos e com risco de complicações muito baixo. No entanto, quando acomete gestantes suscetíveis, especialmente no primeiro trimestre, tem uma grande chance de ocasionar a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), a qual pode acarretar malformações congênitas, como deficiência auditiva, malformações cardíacas, catarata e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (LAMBERT et al., 2015; FREY, 1994; GREGG, 1991).

Na literatura é difícil encontrar evidências que tratem da coinfecção ativa da rubéola-HIV, no entanto, alguns estudos retrataram a soroprevalência do anticorpo IgG para avaliar a resposta vacinal contra a rubéola em pessoas vivendo com HIV. Llenas-García e colaboradores (2013) investigaram fatores associados à indicação de vacina em imigrantes adultos HIV positivos na Espanha e identificou que entre 262 pacientes, 234 (89.3%) eram soropositivos para rubéola-IgG e 28 (10,69%) eram suscetíveis à coinfecção.

Em outras populações, resultados semelhantes para reatividade da rubéola IgG foram encontrados. Na Áustria, de 713 pacientes, 579 (82%) testaram positivo (GRABMEIER-PFISTERSHAMMER et al., 2014), já na Alemanha, a sorologia para rubéola IgG foi positiva entre 1937 (90%) pacientes (SCHWARZE-ZANDER et al., 2016).

Um ponto comum destacados nestes estudos supracitados foi a susceptibilidade para rubéola em mulheres com idade fértil vivendo com HIV. Isso é preocupante devido ao risco de transmissão vertical não só do HIV, mas também da rubéola durante período gestacional, o que pode resultar em complicações graves para a criança (LLENAS-GARCÍA, et al., 2013; GRABMEIER-PFISTERSHAMMER et al., 2014; SCHWARZE-ZANDER et al., 2016. Com isto, evidencia-se a necessidade de realização periódica da triagem sorológica, de educação preventiva e de reforço vacinal neste segmento populacional.

### 3.2.7 Papilomavírus Humano (HPV)

Pessoas vivendo com HIV têm um risco elevado de desenvolver neoplasias que definem a AIDS e outras não relacionadas à patologia. Em virtude da imunossupressão, estes indivíduos estão mais propensos à manifestação de infecções virais oncogênicas, como é o caso da infecção pelo HPV, que é considerada a principal causa do câncer do colo do útero (CCU) (HERNÁNDEZ-RAMÍREZ et al., 2017; SHIELS; ENGELS, 2017). Apesar da existência de testes de triagem eficazes e do advento de vacinas profiláticas contra o HPV, o CCU ainda é considerado um dos principais cânceres ginecológicos em todo o mundo (WHO, 2007).

Em 2018, a nível global, o CCU continuou como uma das neoplasias mais frequentes entre mulheres, sendo o terceiro tipo de câncer mais incidente e a quarta principal causa de morte. Foram estimados, neste ano, cerca de 570.000 casos e 311.000 mortes, com incidência de 13,1 por 100 mil mulheres e mortalidade de 6,9 a cada 100 mil, sendo o HPV responsável por mais de 90% desses casos (BRUNI et al., 2019).

A infecção por HPV é transmitida, basicamente, por via sexual, pelo contato direto da pele ou mucosa durante contatos íntimos com as genitálias ou mucosas infectadas. Estima-se que cerca de 50-80% de mulheres sexualmente ativas podem adquirir a infecção pelo HPV em algum momento da vida e menos de 10% pode apresentar uma infecção persistente com HPV de alto risco o que pode contribuir para o desenvolvimento de lesões cervicais e câncer (CHOI; PARK, 2016; FERNANDES et al., 2013).

Já foram descritos mais de 200 genótipos de HPV em humanos, classificando-se em: baixo risco, provável alto risco e alto risco oncogenicidade (MUÑOZ et al., 2003). Os HPV de baixo risco possuem capacidade de causar lesões cutâneas e em mucosas, como verrugas anogenitais ou condilomas acuminados, os tipos 6 e 11 são os mais comuns (MARTEL et al., 2017; SERRANO et al., 2015). Já os HPV de alto risco, também conhecidos como oncogênicos, possuem uma elevada propensão de causar lesões intraepiteliais de alto grau e câncer (MUÑOZ et al., 2003).

Os HPV 16, 18 e 45 são os mais prevalentes no câncer invasivo do colo uterino, enquanto os HPV 51, 52 e 31 são mais detectados em lesões intraepiteliais cervicais (TJALMA et al., 2013). Todavia, o grande responsável pela maior parte dos CCU é o HPV 16 que, juntamente com o HPV 18, são causadores de cerca de 70% dos casos. Isso ocorre não só pelo fato de o genótipo 16 ser um dos mais prevalentes, mas em virtude do seu alto risco de progressão e baixa chance de depuração (BRUNI et al., 2019; SANJOSE et al., 2010; SO et al., 2019).

Acredita-se que a elevada frequência do HPV 16, tanto em mulheres HIV positivas, quanto nas soronegativas, ocorra devido à capacidade deste genótipo de se desenvolver de

forma independente às alterações imunológicas do indivíduo, sendo o tipo de HPV menos influenciado pelo sistema imunológico (KELLER et al., 2015; STRICKLER et al., 2003). E, apesar de não ser um padrão unânime, o HPV 16 é considerado o tipo de HPV de alto risco mais frequente e o mais carcinogênico entre mulheres HIV positivas no mundo, sendo que sua prevalência tende a aumentar de acordo com a gravidade das lesões intraepiteliais cervicais (CLIFFORD; TULLY; FRANCESCHI, 2017).

Para chegar ao câncer, ocorre uma progressão gradual de displasias celulares, conhecidas, histologicamente, como neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Essa terminologia é conhecida como classificação de Richart (RICHART, 1967) e de acordo com o grau de risco de evolução para o carcinoma são classificadas como: NIC I (displasia leve); NIC II (moderada); NIC III (displasia acentuada ou carcinoma *in situ*). Ainda, as displasias cervicais podem ser classificadas citologicamente segundo o Sistema Bethesda, o qual reconhece dois grupos: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LIBG), que inclui a NIC I, e Lesão Intraepitelial de Alto Grau (LIAG), que inclui NIC II e NIC III (AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 1989).

Em países de renda baixa e média, é elevada a ocorrência de lesões cervicais e cânceres relacionados a infecções, assim, o CCU representa a segunda neoplasia mais comum na população feminina e o segundo, também, em termos de mortalidade. Em 28 países é a neoplasia mais diagnosticada e em 42 é a principal causa de morte por câncer, sendo a maioria localizadas nas regiões asiáticas e africanas, onde, em 2018, estimou-se a incidência de 315.346 e 119.284 casos, respectivamente. Na sequência estão a Europa (61.072), América Latina e Caribe (56.187), América do Norte (15.502) e Oceania (2.456) (BRAY et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

No Brasil, o CCU é uma das neoplasias mais frequentes entre a população feminina e estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022 ocorram mais de 16 mil casos novos, com um risco estimado de 15,4 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2020). No país, a prevalência global estimada de HPV em mulheres é de 54,6%, com alto risco para desenvolvimento de câncer em 38,4% dos casos (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2017). O maior risco para ocorrência de CCU está no norte brasileiro, onde é o primeiro mais incidente (21,20/100 mil). Nesta região, o acesso da população à serviços de saúde é mais deficiente, dificultando o rastreamento de lesões causadas pelo HPV e favorecendo o desenvolvimento da neoplasia cervical (BRASIL, 2020; COSTA et al., 2018).

Situação semelhante é encontrada na região nordeste do país, que, apesar de o câncer de mama ser o mais incidente, o CCU ocupa a segunda posição (17,6/100 mil) (BRASIL, 2020).

Já em Sergipe, estado do Nordeste do Brasil, o CCU apresentou uma taxa de incidência ajustada elevada de 17,94/100.000, ocupando a terceira posição, ficando atrás do câncer de mama e câncer na glândula tireoide (LIMA, 2017). Estudo recente, realizado no estado, analisou a prevalência de genótipos de HPV em mulheres com lesões cervicais e revelou que 78% apresentaram resultado positivo para HPV, sendo 69,2% HPV de alto risco de oncogenicidade (SERRA et al., 2018).

Os tipos mais prevalentes foram os HPV 16, 66, 18 e 45, com destaque para o HPV 16 (63,4%) que foi o tipo mais prevalente, ressaltando a importância da vacinação na população do estado. No entanto, a segunda maior prevalência foi do HPV 66 (4,6%), genótipo de alto risco que não está incluso nas vacinas contra o HPV, mostrando também a relevância do monitoramento dos genótipos do HPV nas diversas populações e regiões geográficas (SERRA et al., 2018).

Apesar da variedade de genótipos de HPV, a maioria das mulheres com a vida sexualmente ativa eliminam o papilomavírus e a infecção se torna indetectável dentro de um a três anos, por isso, as lesões cervicais raramente se desenvolvem e, em sua grande maioria, são transitórias. Cerca de 50-60% das NIC I regredem naturalmente, sendo que 40% das que evoluem para NIC II também retrocedem. Contudo, o vírus persiste em um subconjunto de hospedeiros infectados e causam as lesões pré-cancerígenas, que dentro de cinco a 15 anos podem evoluir para a malignidade ocasionando um câncer cervical invasivo (SCHIFFMAN et al., 2016; SKINNER et al., 2016; WENTZENSEN et al., 2009; JAISAMRARN et al., 2013).

No entanto, em mulheres vivendo com HIV, pode haver uma alteração no desenvolvimento natural da infecção pelo HPV, impulsionando sua replicação, acentuando o processo infeccioso e provocando sua reativação e persistência, ou seja, o HIV acentua o processo infeccioso do HPV e reduz suas chances de depuração (CLIFFORD et al., 2016a; TRAVASSOS et al., 2017).

É comprovado que a contagem de células T CD4+ menor que 200/mm<sup>3</sup> e a elevada carga viral de HIV são razões importantes para progressão da infecção por HPV. Assim, à proporção que os linfócitos decaem e a carga viral ascende, as lesões intraepiteliais cervicais são mais agressivas, tendem a recorrer mais frequentemente e a avançar mais rapidamente a lesões de maior potencial carcinogênico, aumentando o risco de desenvolvimento do câncer cervical invasivo (CCI) (SHAFFER et al., 1991; MEYS; GOTCH; BUNKER, 2010; MBULAWA et al., 2012; CLIFFORD et al., 2016b; DENSLOW et al., 2014).

Em 1993, em virtude do aumento da incidência da displasia cervical entre mulheres vivendo com HIV, o CDC reconheceu as NIC moderada ou grave como condições que definem

o estágio sintomático da infecção por HIV e o CCI como doença definidora da AIDS (CASTRO et al., 1993).

Desde o início da epidemia da AIDS, a epidemiologia do câncer evoluiu, em especial, após a introdução das TARV (ABRAHAM; STRUCKLER; D'SOUZA, 2013; ROBBINS et al., 2015). E, em relação ao CCU, ainda são esperadas mudanças substanciais na epidemiologia em virtude de programas de vacinação contra o HPV, adotados por diversos países do mundo, inclusive no Brasil (HALL et al., 2018). No país, a vacina quadrivalente (para os tipos 06, 11, 16, 18) está indicada para mulheres vivendo com HIV de nove a 26 anos.

Em uma metanálise com mais de 5500 mulheres HIV reagentes, o HPV 16 foi o tipo mais comumente associado com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), LIBG e LIAG (CLIFFORD et al., 2006). No entanto, mulheres vivendo com HIV também tem uma grande probabilidade de apresentar alterações citológicas e displasias cervicais associadas a tipos de HPV de alto risco que não são 16 ou 18 (LUQUE et al., 2006; CLIFFORD et al., 2006; MCKENZIE et al., 2010). Nessas mulheres, circulam uma ampla gama de genótipos e, além do HPV 16 e 18, os HPV 11, 33, 45 51, 52, 53, 58 e 61 também são frequentemente encontrados em displasias cervicais, incluindo o CCU (CLIFFORD; TULLY; FRANCESCHI, 2017a).

Deste modo, é preocupante a gama de genótipos de alto risco oncogênico circulantes entre mulheres HIV positivas associados à graves lesões cervicais e ao CCU, pois sabe-se que a persistência da infecção pelo HPV nessas mulheres pode causar displasias cervicais a curto prazo, evidenciando, assim, a importância de um rastreamento mais rigoroso (ALADE et al., 2017; CLIFFORD; TULLY; FRANCESCHI, 2017b; LUHN; WENTZENSEN, 2014).

A busca por exames eficazes para o rastreamento do CCU é constante desde que foi estabelecida a sua relação com a infecção pelo HPV, surgindo, assim, testes moleculares para detecção do HPV. Embora sejam menos específicos do que a citologia, fornecem uma alta sensibilidade diagnóstica e predizem de forma mais segura o risco de desenvolvimento de NIC III dentro de cinco a 15 anos, principalmente em mulheres com 30 anos ou mais (DILLNER et al., 2008; SCHIFFMAN et al., 2011). E, um teste de HPV negativo garante uma maior segurança contra a NIC III em um intervalo maior de tempo de rastreamento do que apenas a citologia (ARBYN et al., 2006; KATKI et al., 2011).

No entanto, o teste se mostra muito mais vantajoso quando incorporado a citologias (coteste). Estudos comprovam que o coteste produz melhorias significativas na identificação de mulheres com CCU e lesões precursoras, permite um intervalo mais longo entre as triagens

e, devido a menor especificidade do teste de HPV, minimiza a ocorrência de falsos positivos (ANTTILA et al., 2010; DILLNER et al., 2008; KATKI et al., 2011).

Além disso, assim como nas mulheres da população geral, acredita-se que o coteste proporciona também benefícios às mulheres vivendo com HIV. Uma coorte prospectiva realizada com mulheres infectadas pelo vírus com exame Papanicolau normal e teste de DNA-HPV positivo, concluiu que estas possuem um alto risco para desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas (NIC II e NIC III), principalmente as que apresentam positividade para HPV 16, o que evidencia a importância da realização de cotestes e genotipagem do HPV nessa subpopulação (KELLER et al., 2015.)

Métodos moleculares de escolha para o eficiente diagnóstico do HPV são os de captura híbrida e os baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) (LUHN; WENTZENSEN, 2013). Esta última técnica tem sido considerada a de maior especificidade e velocidade de análise, sendo capaz de esclarecer impasses decorrentes dos diagnósticos morfológicos e detectar tipos específicos de HPV por possuir maior sensibilidade para detecção dos genomas virais (LUHN; WENTZENSEN, 2013; CARMO; FIORINI, 2007). Além disso, possibilitará, futuramente, a monitorização e avaliação da eficácia das vacinas contra o HPV e poderá ajudar na ampliação do rastreamento do CCU em locais onde a cobertura com o Papanicolau é menos efetiva (ERICKSON; ALVAREZ; HUH, 2013; LUHN; WENTZENSEN, 2013).

No Brasil, o rastreamento de CCU é realizado através do exame citopatológico (Papanicolau) e não é protocolo a realização de testes moleculares para detecção do HPV. Devido à grande extensão territorial e pluralidade populacional do país, a prevalência e distribuição de genótipos de HPV varia de acordo com a população estudada (QUADRO 1). No entanto, apesar de possuir um programa de controle do câncer cervical bem consolidado, a cobertura ainda é deficiente em regiões como norte e nordeste (COSTA et al., 2018).

Nestas regiões, existe uma escassez de trabalhos que identificaram a positividade para o HPV entre a população feminina infectada por HIV. Estudos realizados em algumas capitais detectaram que a prevalência pode variar de 47,5% a 96% (MARTINS et al., 2014; BRANDÃO et al., 2009) e que o HPV de alto risco oncogênico pode atingir cerca de 30-60% das mulheres (SILVA et al., 2015; TRAVASSOS et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2018).

Diante do exposto, é fundamental a realização de estudos de investigação da prevalência e distribuição genotípica do HPV no Brasil como um todo. Afinal, estes estudos poderão não só proporcionar um maior entendimento da real magnitude da coinfeção, mas também poderão auxiliar na implementação e melhoramento de programas de prevenção do CCU.

**QUADRO 1- Estudos sobre prevalência de HPV no colo do útero de mulheres vivendo com HIV/AIDS realizados no Brasil e publicados entre 2002 e 2018.**

| Referência                       | Cidade/Estado                                    | Amostra de mulheres HIV+ | Prevalência do HPV | Prevalência do HPV-AR | Genótipos de HPV mais prevalentes                     | Método |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|--------|
| BRANDÃO et al. (2009)            | Recife/ Pernambuco (PE)                          | 50 gestantes             | 48 (96%)           | 29/48 (60,4%)         | HPV 16, 58, 18 e 66                                   | PCR    |
| MARTINS et al. (2014)            | PE                                               | 450                      | 214 (47,5%)        | -                     | HPV 53, 58, 31, 6, 61 e 11                            | PCR    |
| TRAVASSOS et al. (2017)          | Salvador/ Bahia (BA)                             | 333                      | -                  | 111 (33%)             | HPV 16 e 18                                           | CH     |
| SILVA et al. (2015)              | Manaus/ Amazonas (AM)                            | 310                      | -                  | 191 (61,6%)           | -                                                     | CH     |
| TEIXEIRA et al. (2018)           | Manaus/AM                                        | 299                      | -                  | 93 (31,1%)            | HPV 56/59/66, HPV 35/39/68; Isolados: HPV 52, 16 e 45 | CH     |
| LEVI et al. (2002)               | São Paulo (SP)                                   | 265                      | 173 (64,5%)        | 89 (33%)              | -                                                     | CH     |
| LEVI et al. (2004)               | São Paulo (SP)                                   | 255                      | 223 (87%)          | -                     | 16, 52, 59, 68, 58                                    | PCR    |
| CAMPOS et al. (2005)             | Belo Horizonte (Minas Gerais)                    | 41                       | 30 (73,2%)         | -                     | HPV 11 e 16                                           | PCR    |
| LIMA et al. (2009)               | Vitória/Espírito Santo (ES)                      | 112                      | 63 (56,3%)         | -                     | HPV 6, 16 e 35                                        | PCR    |
| GRINSZTEJN et al. (2009)         | Rio de Janeiro (RJ)                              | 634                      | 306 (48%)          | 287/306 (94%)         | HPV 68, 58 e 39                                       | CH     |
| CORRÊA et al. (2011)             | MG                                               | 288                      | 227 (78,8%)        | 160 (70,5%)           | HPV 6 e 16                                            | PCR    |
| LUZ et al. (2012)                | RJ                                               | 703                      | 324 (48,9%)        | 304 (45,9%)           | -                                                     | CH     |
| ARAÚJO et al. (2012)             | MG                                               | 348                      | 237 (68,1%)        | -                     | -                                                     | PCR    |
| MEYRELLES et al. (2013)          | RJ                                               | 140 gestantes            | 118 (84,3%)        | 83/104 (79,8%)        | HPV 16 e 58                                           | PCR    |
| CECCATO JR et al. (2015)         | MG                                               | 171                      | 95 (55,5%)         | 61/171 (35,7%)        | HPV 16                                                | PCR    |
| CASTILHO et al. (2015)           | RJ                                               | 562                      | 498 (89%)          | 364/562 (65%)         | HPV 58, 53, 16 e 18                                   | CH     |
| BADIAL et al. (2018)             | SP                                               | 40                       | 34 (85%)           | 21 (61,8%)            | HPV 56, 16 e 81                                       | PCR    |
| FEDRIZZI et al. (2011)           | Florianópolis (SC)                               | 20                       | 14 (70%)           | 10 (71,4%)            | -                                                     | CH     |
| ROCHA-BRISCHILIARI et al. (2014) | Maringá/Paraná (PR)                              | 178                      | 83 (46,6%)         | 57/178 (32%)          | HPV 72, 16, 31 e 51                                   | PCR    |
| ENTIAUSPE et al. (2014)          | Pelotas/Rio Grande do Sul (RS)                   | 100                      | 68 (68%)           | 33,3%                 | HPV 6, 16, 31 e 11                                    | PCR    |
| MIRANDA et al. (2017)            | AM, PE, BA, ES, RJ, SP, PR, RS, Distrito Federal | 802                      | -                  | 228 (28,4%)           | HPV 16 e 18                                           | PCR    |

HIV: vírus da imunodeficiência humana; HPV: Papilomavírus Humano; HPV-AR: Papilomavírus Humano de alto risco; HPV-pAR: Papilomavírus Humano de provável alto risco; PCR: reação em cadeia da polimerase; CH: captura híbrida.



## 4 MÉTODOS

---

### 4.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo transversal para verificar a prevalência de coinfeções em mulheres vivendo com HIV de Sergipe, no Nordeste do Brasil, entre agosto de 2014 e novembro de 2017. As coinfeções investigadas foram: sífilis, tuberculose, toxoplasmose, hepatites B e C, citomegalovírus, rubéola e HPV.

### 4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no estado de Sergipe, o qual possui a menor área territorial (21.918.443 km<sup>2</sup>) dentre os estados brasileiros (BRASIL, 2018e), localiza-se na região nordeste e possui população estimada em 2.278.308 habitantes (BRASIL, 2018f). Ao todo, possui 75 municípios que estão distribuídos nas mesorregiões do leste, agreste e sertão sergipano. A sua capital, Aracaju, é a principal sede regional de saúde e estima-se que possui mais de 648.939 habitantes (BRASIL, 2018f).

Em Aracaju, localiza-se o Centro de Referência para atendimento às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, HIV e AIDS (CRIST/HIV/AIDS), única referência estadual, o qual possui o Serviço de Assistência Especializada em IST, HIV e AIDS. Este é constituído por uma equipe multiprofissional composta por médicos, psicólogo, enfermeiros, assistente social, nutricionista e odontólogo, os quais atuam no acompanhamento, no monitoramento e no tratamento das pessoas do estado vivendo com HIV ou AIDS. No estado, entre 1987 e junho de 2018 foram notificados 5579 casos de AIDS, destes 1821 (32,6%) foram mulheres (BRASIL, 2019).

Os indivíduos diagnosticados com HIV que são acompanhados neste serviço são rastreados para a presença de infecções que incluem: hepatites B e C, sífilis, toxoplasmose, infecção por citomegalovírus, rubéola, tuberculose. Assim, no local foram realizadas as coletas de dados nos prontuários, entrevistas e foram colhidas as amostras para realização do diagnóstico molecular para detecção do HPV.

### 4.3 População do estudo

Para estimar o tamanho da amostra, utilizou-se como base a população feminina cadastrada no CRIST/HIV/AIDS de Sergipe em 2014 (800 mulheres). Assumiu-se que a prevalência de coinfeções esperada nesta população poderia ser 50%, com um intervalo de confiança de 95% e erro máximo de 5%, o que resultou um tamanho de no mínimo 260 mulheres. Foram incluídas no estudo 435 mulheres HIV reagentes em Sergipe. Dentre estas, para o teste molecular de detecção do HPV, foram coletadas amostras cervicais de 270 mulheres.

Os critérios elegíveis para inclusão neste estudo foram: mulher com diagnóstico confirmado de infecção por HIV, fazer acompanhamento no CRIST/HIV/AIDS, ter, ao menos, um resultado de exame para as coinfeções estudadas. Além disso, para coleta da amostra cervical para detecção da coinfeção HIV-HPV, adotou-se como critério de inclusão: ser sexualmente ativa, e como critérios de exclusão: ser histerectomizada; estar menstruada ou ter qualquer outra contraindicação para coleta para citologia. Nestes casos, as coletas poderiam ser remarcadas para outro momento.

#### **4.4 Instrumento da coleta**

Construiu-se um formulário baseado nas fichas de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e nos dados dos prontuários dos pacientes cadastrados no Serviço de Assistência Especializada em IST, HIV e AIDS, sendo dividido em quatro partes: 1-dados sociodemográficos; 2- Informações sobre comportamento de risco; 3- dados sobre a infecção por HIV; 4- Informações sobre as infecções oportunistas (APÊNDICE A).

Para os dados socioeconômicos utilizou-se as seguintes variáveis: idade, raça, estado civil, vínculo conjugal, nível de escolaridade, ocupação, renda familiar per capita, zona de residência e condições de moradia adequada. A renda foi categorizada de acordo com o salário mínimo do Brasil que, durante o período estipulado para o estudo, variou de R\$724,00, em 2014 (BRASIL, 2013), até R\$937,00, em 2017 (BRASIL, 2016a). Assim, esta variável foi dividida em: não ter renda, renda de um a dois salários mínimos e renda maior que dois salários mínimos. Já em relação às condições de moradia, estabeleceu-se como ter moradia adequada, os sujeitos da pesquisa que relataram ter água encanada, luz elétrica e rede de esgoto em sua residência.

Em relação às informações sobre o comportamento de risco as variáveis contempladas foram: vínculo conjugal (parceiro fixo ou eventual), número de parceiros no último ano; idade

da coitarca (primeira relação sexual); sexo por dinheiro; uso de drogas; uso de preservativo durante as relações sexuais. As questões sobre a infecção por HIV incluíram as seguintes variáveis: tempo de diagnóstico (em meses), uso de TARV, categoria de exposição ao HIV (sexual, transmissão vertical, desconhecido), valores da quantificação carga viral do HIV no sangue (cópias/ml) e a contagem de linfócitos T CD4+ (células/mm<sup>3</sup>).

Referente às informações sobre as infecções oportunistas, as variáveis pesquisadas foram: resultado do diagnóstico molecular do HPV e sua genotipagem; resultado da citologia oncológica e/ou biópsia do colo uterino; notificação de tuberculose (TB) pelo SINAN e dados sobre os resultados de exames das infecções por toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, hepatites B e C. Para a toxoplasmose e rubéola foram registrados os resultados reagentes dos testes sorológicos para detecção de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii* e *Rubella virus*, respectivamente, da classe IgM (indicador de infecção recente/ fase aguda) e IgG (anticorpos de memória, que podem aparecer, eventualmente, durante a infecção aguda ou sofrer soroconversão) (BRASIL, 2017e).

Já a infecção por citomegalovírus foi verificada apenas através do teste de identificação dos anticorpos específicos da classe IgG, que foi o único disponibilizado no local do estudo. A detecção da sífilis foi realizada através dos resultados reagentes de testes treponêmicos, como o teste rápido e o *Fluorescent treponemal antibody absorption* (FTA-abs), e não treponêmicos, como o *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL).

Por fim, o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017e) considera que os casos confirmados de hepatite B são aqueles que apresentam ao menos um destes marcadores sorológicos reagentes: antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou antígeno core do vírus da hepatite B (anti-HBC) IgM ou antígeno “e” da hepatite B (HBeAg), e os de hepatite C, aqueles que apresentam marcadores reagentes para anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) ou HCV-RNA. Deste modo, como no local onde foi realizado o estudo disponibilizava apenas os marcadores: HBsAg, anti-HBS e anti-HBC, para Hepatite B, e anti-HCV para hepatite C, essas doenças foram registradas, respectivamente, através do resultado reagente dos testes HBsAg e anti-HCV.

#### 4.5 Sistemática da coleta

Dentro da rotina do setor, as mulheres com HIV, que compareceram para consulta com médico ginecologista ou infectologistas, foram conduzidas para um ambiente privativo, onde foram convidadas a participar da pesquisa. Após os devidos esclarecimentos, as que aceitaram

participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B).

No CRIST/HIV/AIDS, de acordo com protocolos de rotina, os pacientes HIV positivos são submetidos a exames clínicos e laboratoriais, os quais podem incluir os testes de detecção das coinfeções estudadas: a) sífilis (teste rápido, FTA-abs e VDRL); b) Hepatite B (HBsAg); c) Hepatite C (anti-HCV); e) sorologias para toxoplasmose (Toxo IgG e IgM), rubéola (IgG e IgM) e citomegalovírus (IgG); f) Quantificação da carga viral de RNA-HIV e contagem de linfócitos T CD4+; g) Exames de rastreamento e diagnóstico de lesões no colo do útero (citologia oncológica, colposcopia e biópsia).

O único exame que não é realizado pelo serviço é o exame molecular de detecção do HPV baseado na técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Então, para não caracterizar uma nova intervenção e não submeter as participantes do estudo a algum tipo de risco ou constrangimento, foi pactuado com o setor que a coleta para este exame seria realizada pelo médico ginecologista do serviço, com auxílio de um pesquisador, no mesmo momento em que seriam feitos exames ginecológicos de rotina.

Assim, o teste molecular do HPV foi realizado nas mulheres que aceitaram participar do estudo, teriam consulta com ginecologista e seriam submetidas aos exames supracitados. Para coleta da amostra cervical, foi inserida uma escova do tipo *cytobrush* no canal endocervical do colo uterino. As células colhidas foram colocadas em tubos de polietileno contendo tampão fosfato salina (PBS), estes foram devidamente identificados (iniciais do nome, número de ordem, data de nascimento), armazenados a -20°C e, posteriormente, levados ao Laboratório de Genética Molecular e Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS) para realização do processamento.

Após este processo, para complemento dos dados do formulário, foi realizada uma verificação das informações clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais, a partir dos prontuários das pacientes e através do sistema laboratorial do serviço. No entanto, para identificar a ocorrência da coinfeção HIV-tuberculose, foi utilizada a base de dados do SINAN/Sergipe com casos notificados de tuberculose em mulheres no período de 2001 a 2017. O pareamento determinístico foi realizado entre a base de dados deste estudo com a de notificações do SINAN utilizando as variáveis: nome da mulher, data de nascimento, ano de diagnóstico do HIV, ano da notificação da tuberculose e nome da mãe.

#### **4.6 Classificação das alterações cervicais**

Neste estudo foram utilizadas a nomenclatura citopatológica utilizada no Brasil para classificação de alterações cervicais (BRASIL, 2012, 2016b). Assim, a classificação foi de acordo com o Sistema Bethesda, o qual reconhece dois grupos: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau e Lesão Intraepitelial de Alto Grau (AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 1989).

Além disso, tem-se também o termo “células escamosas atípicas de significado indeterminado” (ASCUS, do inglês – *atypical squamous cells of undetermined significance*), definindo-se os resultados citológicos com alterações celulares que são insuficientes para serem diagnosticadas como lesões intraepiteliais e são, possivelmente, não neoplásicas, e o termo “células escamosas atípicas não podendo se excluir lesão de alto grau (ASC-H, do inglês – *Atypical Squamous Cervical Cells could not be excluded a High-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesion*) (BRASIL, 2012, 2016b).

#### 4.7 Diagnóstico Molecular do HPV

O DNA total foi extraído das amostras cervicais utilizando o Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega), de acordo com as instruções do fabricante. Para a detecção do vírus, foi realizada a amplificação de uma região do gene L1 utilizando uma estratégia de Nested PCR com o par de *primers* consenso MY09/11 (MANOS et al. 1989) e também GP6+/5+ (RODA HUSMAN et al., 1995).

Primeiramente, a reação é realizada com os *primers* MY09/11. Em seguida, o produto amplificado é utilizado como molde para a segunda reação utilizando os *primers* GP6+/5+. A reação de PCR final conteve 10 µl da amostra, 25 µl da mistura de PCR Master Mix (Promega), 3mM de MgCl<sub>2</sub> e 20 pmol de cada *primer*, totalizando 50 µl. A primeira reação foi realizada com o seguinte ciclo: desnaturação inicial a 94°C por 5 min; 40 ciclos de 95°C por 1 min, 50°C por 1 min e 72°C por 1 min; e uma extensão final a 72°C por 10 min. A segunda foi realizada utilizando desnaturação inicial a 95°C por 5 min; 44 ciclos de desnaturação a 95°C por 45 segundos, anelamento a 47,7°C por 45 segundos, e extensão a 72°C por 1 min; seguindo de uma extensão final a 72°C por 7 min.

Os produtos amplificados foram visualizados em gel de eletroforese de agarose a 1,5% e purificado em seguida usando o kit Wizard® SV Gel and PCR Clean-UP System (Promega), seguindo as instruções do fabricante. Para a genotipagem do HPV, as amostras positivas foram submetidas ao sequenciamento do DNA em sequenciador automático ABI 3500 (Applied Biosystems), utilizando o kit BigDye Terminator Cycle Sequencing v 3.1 Ready Reaction (Applied Biosystems).

Avaliou-se a qualidade dos *reads* e realizou-se a montagem dos contigs utilizando os programas Pregap4 e Gap4, incorporados no pacote de programas Staden (STADEN, 1996). Por fim, a tipagem dos isolados foi determinado através da identidade de sequência com os genótipos de referência a partir do programa Blast (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), utilizando parâmetros padrões.

#### 4.9 Análise de dados

Os dados foram analisados no software SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). As características sociodemográficas e clínicas foram analisadas através de estatística descritiva. Mediana e intervalo interquartil (IQ) foram calculados para variáveis contínuas e, para variáveis categóricas, utilizou-se frequência e porcentagem.

A prevalência das coinfeções com HIV foi descrita em uma proporção simples. Usou-se o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher para comparar a associação entre as coinfeções e o tempo de diagnóstico da infecção por HIV. A estatística bivariada foi usada para analisar a associação entre fatores preditores e a ocorrência de coinfeções, utilizando como medida de associação a Razão de Prevalência, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

A associação entre variáveis categóricas e status do HPV foi calculada por *odds ratio* (OR) com o correspondente IC de 95%. Para a análise multivariada, o OR ajustado foi calculado por modelagem de regressão logística múltipla. P-valor menor que 5% foi considerado estatisticamente significativo. A prevalência de infecção por HPV em mulheres HIV-positivas foi definida através da positividade da amostra para o teste de detecção do DNA-HPV por PCR. E a associação dos resultados citológicos com o status e genótipo do HPV foi descrita em uma proporção simples.

#### 4.10 Aspectos éticos

Esse estudo fez parte de um grande projeto que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS (ANEXO A) em 14 de março de 2014 sob pareceres nº 533.952 e 2.801.594. Os aspectos éticos que regem a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466 de 12 de dezembro de 2012 foram obedecidos. Nos casos de menores de 18 anos, o TCLE foi assinado pelos responsáveis legais que concordaram em participar da pesquisa. É importante ressaltar

que a pesquisa não interferiu na rotina do local, de modo que as evoluções das pacientes seguiram normalmente os protocolos do serviço.

#### **4.11 Exequibilidade e relevância científica**

Esse estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob processo MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 (Faixa A – até R\$ 30.000,00), com número: 449851/2014-1 (ANEXO B) e manteve parceria com o Laboratório de Genética Molecular e Biotecnologia do Departamento de Biologia da UFS.

## 5 RESULTADOS

---

Os resultados e discussão estão detalhados em dois artigos (QUADRO 2). O primeiro tratou sobre a prevalência das coinfeções que fazem parte dos exames de rotina das mulheres vivendo com HIV de Sergipe, nordeste do Brasil (sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, tuberculose, hepatites B e C), o qual foi publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. O segundo artigo analisou a prevalência e fatores determinantes do HPV, além disso, descreveu a distribuição genotípica e anormalidades citológicas entre mulheres com HIV/AIDS de Sergipe. Este foi submetido para a revista “*Journal of Medical Virology*” (ANEXO D).

**QUADRO 2- Artigos desenvolvidos durante o mestrado acadêmico em Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe, 2018-2019.**

| Artigo                                                                                                                  | Revista                                                                          | Situação         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Prevalence of coinfections in women living with human immunodeficiency virus in Northeast Brazil                        | Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical – Qualis B1 para Enfermagem | Publicado (2020) |
| Prevalence and genotypes distribution of Papillomavirus Human in women living with HIV/AIDS in area of Northeast Brazil | <i>Journal of Medical Virology</i> – Qualis A2 para Enfermagem                   | Submetido        |





## Short Communication

### Prevalence of coinfections in women living with human immunodeficiency virus in Northeast Brazil

Brenda Evelin Barreto da Silva<sup>[1]</sup>, Victor Santana Santos<sup>[2]</sup>,  
 Ingrid Emmily Reis Santos<sup>[3]</sup>, Marcus Vinicius de Aragão Batista<sup>[4]</sup>,  
 Leila Luiza Conceição Gonçalves<sup>[1,3]</sup>, Lígia Mara Dolce de Lemos<sup>[1,3]</sup>

[1]. Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, São Cristóvão, SE, Brasil.

[2]. Universidade Federal de Alagoas, Núcleo de Epidemiologia e Saúde Pública, Arapiraca, AL, Brasil.

[3]. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Enfermagem, Aracaju, SE, Brasil.

[4]. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Biologia, São Cristóvão, SE, Brasil.

#### Abstract

**Introduction:** Despite the success of antiretrovirals, human immunodeficiency virus (HIV) coinfections continue to cause mortality. We investigated the prevalence of coinfections in women with HIV/acquired immunodeficiency syndrome in Sergipe, Brazil. **Methods:** We conducted a cross-sectional study. The coinfections investigated were syphilis, hepatitis B and C, toxoplasmosis, rubella, tuberculosis, and cytomegalovirus. **Results:** Among the 435 women, 85 (19.5%) had coinfections. The most prevalent was HIV/syphilis, followed by tuberculosis, toxoplasmosis, hepatitis C, hepatitis B, and rubella. Additionally, 300 (96.2%) were seropositive for cytomegalovirus immunoglobulin G. **Conclusions:** Despite significant progress in the treatment for people with HIV, coinfections continued to affect this population.

**Keywords:** Coinfection. HIV. Women.

Coinfections with human immunodeficiency virus (HIV) continue to be widely discussed worldwide<sup>1</sup>. With the introduction of antiretroviral therapy (ART), there has been a change in the natural pattern of development of HIV infection, which led to a reduction in morbidity and mortality. However, HIV coinfections are still observed, leading to hospital admissions and preventable death<sup>2</sup>.

In Brazil, although the prevalence of HIV is higher in men than that in women, women comprise an increasing proportion of the population affected by HIV, and approximately 4,000 women die from acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related illnesses annually<sup>3</sup>. In this context, coinfections among HIV-infected women are concerning, specifically for women in reproductive age or who are pregnant. Furthermore, serious

complications or death of the women and/or fetus can be caused by worsening of the HIV infection<sup>4</sup>.

In this study, we investigated the prevalence of coinfections in women living with HIV/AIDS attended at a reference outpatient clinic for individuals living with HIV/AIDS in Sergipe State, Northeast Brazil.

We conducted a cross-sectional study from August 2014 to November 2017 in women living with HIV/AIDS who attended the Reference Centre for Sexually Transmitted Diseases, HIV, and AIDS (CRIST/AIDS), the unique reference care center for individuals with HIV in Sergipe State, Northeast Brazil.

The sample size was calculated based on the number of HIV-positive women registered at the CRIST/AIDS in 2014 (800 women). The prevalence of the expected coinfections was 50%, confidence interval (CI) was 95%, and maximum error was 5%, which resulted in 260 women. However, at the end of the study, 435 HIV-positive women were included.

Data were collected through individual interviews with a structured form. For the viral load and CD4+ T-lymphocyte count, only the data obtained less than 1 year prior to the interview were included.

**Corresponding author:** Brenda Evelin Barreto da Silva.

**E-mail:** brendaevelinbarreto@gmail.com

**Orcid:** 0000-0002-9805-3463

**Received** 4 June 2019

**Accepted** 24 September 2019

Patients diagnosed with HIV infection in the CRIST/AIDS underwent initial complementary examinations including tests for syphilis, viral hepatitis, toxoplasmosis, tuberculosis (TB), cytomegalovirus, and rubella. In this study, we opted to analyze these coinfections that were screened through routine examinations of the service itself. We retrieved information from all medical records from HIV diagnosis until the interview's date. Additionally, the Brazilian Information System for Notifiable Diseases (SINAN) database of TB was used.

*Toxoplasma gondii* and Rubella virus immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) antibodies were recorded; however, only the IgG test results were considered for cytomegalovirus because IgM test had been requested less frequently in the clinic. Syphilis was screened using treponemal and non-treponemal tests. Positive hepatitis B and C diagnosis was established with the following serological markers: hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis C antibody. Finally, to identify the occurrence of HIV-TB coinfection, record linkage was performed between the database of this study and the SINAN database with TB cases among women in Sergipe between 2001 and 2017.

The characteristics were analyzed using descriptive statistics. The prevalence of HIV coinfections was described as a simple proportion. Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test were used to compare the association between coinfection and the time since HIV diagnosis. The significance level was set at 5%. For the association between predictor factors and the occurrence of coinfections, the prevalence ratio (PR) with a 95% CI was used. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 20.0 (International Business Machines Corporation, Armonk, NY).

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe (CAAE No. 92514618.8.0000.5546) and following the Helsinki Declaration. All participants provided written informed consent. Parents or guardians provided written informed consent before enrolling their children in the study.

The age of the 435 HIV-seropositive women ranged from 13 to 76 years, with a median age of 38 years (interquartile range, 30-46 years); 38 (8.2%) women had less than 8 years of education, 280 were married (67.6%), and 338 (78.3%) had 1-2 minimum wage. Of the 435 women, 329 (75.6%) had been infected sexually and 191 (45.4%) had their first sexual intercourse when they were younger than 15 years old. Most of them were diagnosed with HIV infection more than 5 years (228/52.4%), 309 (77.1%) had a CD4+ T-lymphocyte count higher than 350 cells/ $\mu$ L, 309 (76.7%) had HIV viral load from zero to 999 copies/mL, and 414 (95.6%) reported the use of antiretrovirals (Table 1).

Considering only active toxoplasmosis (IgM); rubella (IgM); hepatitis B, hepatitis C, and syphilis infections; and TB cases from SINAN-Sergipe, 85 (19.5%) of the 435 had cases of coinfections. Eighty (94.1%) of the 85 patients had one type of coinfection, and 5 (5.9%) had two or more types.

The prevalence rates were as follows: syphilis (38/9.1%), TB (17/3.9%), toxoplasmosis (13/3.8%), hepatitis C (10/2.5%), hepatitis B (9/2.3%), and rubella (5/1.8%). Additionally, we identified the seropositivity for the IgG antibody of cytomegalovirus (300/96.2%), rubella (252/90.0%), and toxoplasmosis (242/71.2%). When associating the type of coinfection with the time of HIV diagnosis, a statistically significant effect was observed for TB and hepatitis C coinfections. The proportion of HIV-positive women who were coinfecting and those who were not coinfecting with TB and hepatitis C differed according to the time of HIV diagnosis (Table 2).

When comparing the data of the HIV-positive women who had at least one coinfection with those who had no coinfections, it was observed that women who self-reported to be black (PR, 1.58; 95% CI, 0.75-3.33), those exposed to HIV through sexual intercourse (PR=1.58; 95% CI, 0.80-2.73), those who had their first sexual intercourse when they were younger than 15 years old (PR=1.51; 95% CI, 0.93-2.45), or those who had sex for money (PR=1.76; 95% CI, 0.88-3.50) were more likely to have a coinfection (Table 3).

In Sergipe, one-fifth of the participants had some types of coinfection. In individuals living with HIV/AIDS, coinfection was an expected phenomenon because HIV infection deteriorates the immune system. However, this condition can be minimized with the timely and immediate use of ART. Studies have shown a decrease in opportunistic infections and a reduction in mortality in HIV-infected individuals after the advent of ART<sup>1</sup>. Despite the relatively insufficient studies regarding the magnitude of coinfections among the female population, the findings in a US cohort of HIV-positive women and their children were consistent with the previously reported findings<sup>2</sup>. In this context, despite advancements in the treatment of people living with HIV, coinfections are still common, leading to deaths<sup>3</sup>. The prevalence of coinfections can vary according to the etiological agent, even within the same population. In this study, most coinfections were prevalent between 1.8 and 3.9, except for syphilis, which had a rate of 9.1. A high prevalence of syphilis in women living with HIV was also reported by a study conducted in the Amazon region of Brazil<sup>4</sup>.

Based on our findings, some interpretations can be offered. A possible explanation for the high prevalence of syphilis in women living with HIV in this study is due to the number of syphilis cases in the Brazilian population that have increased in recent years. Additionally, both HIV and syphilis diseases share the same risk factors, suggesting a higher likelihood of coinfection occurring, emphasizing the importance of tracking this coinfection in this subpopulation.

It is well established that risky behaviors such as needle sharing, abuse of psychoactive substances (alcohol and drugs), multiple partners, prostitution, and poor adherence to condom use increase the chances of acquiring sexually transmitted infections. In this study, more than half of the women reported not using condoms during all sexual encounters. Studies show that not using condoms is mainly due to the belief that it is unnecessary to use condoms among heterosexual HIV-

TABLE 1: Sociodemographic, economic, clinical, and risk behavior characteristics of women living with HIV<sup>a</sup>, Sergipe, Brazil, August 2014–November 2017.

| Characteristics                                            | N <sup>c</sup> | %    |
|------------------------------------------------------------|----------------|------|
| <b>Age group (years old) (n= 435)</b>                      |                |      |
| 13-25                                                      | 63             | 14.5 |
| 26-49                                                      | 298            | 68.5 |
| ≥50                                                        | 74             | 17.0 |
| <b>Years of education (n= 431)</b>                         |                |      |
| ≤8                                                         | 380            | 88.2 |
| >8                                                         | 51             | 11.8 |
| <b>Race (n= 396)</b>                                       |                |      |
| White                                                      | 60             | 15.3 |
| Black                                                      | 120            | 30.5 |
| Mixed                                                      | 213            | 54.2 |
| <b>Conjugal union (n= 414)</b>                             | 280            | 67.6 |
| <b>Occupation (n= 435)</b>                                 |                |      |
| Employed                                                   | 133            | 30.6 |
| Unemployed                                                 | 77             | 17.7 |
| Benefit salary <sup>b</sup>                                | 96             | 22.0 |
| Housewives/students                                        | 129            | 29.7 |
| <b>Household income (n= 432)</b>                           |                |      |
| No income                                                  | 33             | 7.6  |
| 1-2 salaries                                               | 338            | 78.3 |
| >2 salaries                                                | 61             | 14.1 |
| <b>Sexual partner (n= 435)</b>                             |                |      |
| Steady partner                                             | 274            | 63.0 |
| Casual partner                                             | 28             | 6.4  |
| Steady and casual partner                                  | 4              | 0.9  |
| No partner                                                 | 129            | 29.7 |
| <b>Number of sexual partners in the last year (n= 401)</b> |                |      |
| No partner                                                 | 75             | 18.7 |
| 1 or 2                                                     | 301            | 75.1 |
| >2                                                         | 25             | 6.2  |
| <b>HIV exposure category (n= 435)</b>                      |                |      |
| Sexual intercourse                                         | 329            | 75.6 |
| Vertical transmission                                      | 7              | 1.6  |
| Unknown                                                    | 99             | 22.8 |
| <b>Drug use (n= 433)</b>                                   | 78             | 18.0 |
| <b>Sex for money (n= 430)</b>                              | 45             | 10.5 |
| <b>Condom use (n= 409)</b>                                 | 172            | 42.1 |
| <b>First sexual intercourse ≤15 years (n= 421)</b>         | 191            | 45.4 |
| <b>Number of pregnancies</b>                               |                |      |
| Nulligravid                                                | 28             | 6.4  |
| 1-3                                                        | 264            | 61.0 |
| ≥4                                                         | 141            | 32.6 |
| <b>Number of deliveries (n= 433)</b>                       |                |      |
| Nulliparous                                                | 54             | 12.5 |
| 1-3                                                        | 284            | 65.6 |
| ≥4                                                         | 95             | 21.9 |
| <b>Abortion (n= 432)</b>                                   | 167            | 38.7 |
| <b>Time of HIV diagnosis ≥ 5 years (n=435)</b>             | 228            | 52.4 |
| <b>CD4+ T-lymphocyte ≥ 350 (cells/μl) (n= 401)</b>         | 309            | 77.1 |
| <b>HIV viral load &lt; 1000 copies/ml (n= 403)</b>         | 309            | 76.7 |
| <b>Antiretroviral use (n= 433)</b>                         | 414            | 95.6 |

<sup>a</sup>HIV, human immunodeficiency virus. <sup>b</sup>Benefit salary: illness aid, unemployed benefit, retired. <sup>c</sup>The number of women in each category may not add up to 435 due to missing information.



TABLE 2: Prevalence of coinfections and association with the time of HIV<sup>a</sup> diagnosis, Sergipe, Brazil, August 2014–November 2017.

| Coinfections                                 | Prevalence     |      | Time of HIV diagnosis |      |                |      | P-value <sup>d</sup> |
|----------------------------------------------|----------------|------|-----------------------|------|----------------|------|----------------------|
|                                              |                |      | < 5 years             |      | ≥ 5 years      |      |                      |
|                                              | N <sup>f</sup> | %    | N <sup>f</sup>        | %    | N <sup>f</sup> | %    |                      |
| Cytomegalovirus (IgG <sup>b</sup> ) (n= 312) |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 300            | 96.6 | 182                   | 60.7 | 118            | 39.3 | 0.233 <sup>e</sup>   |
| Non-reagent                                  |                |      | 5                     | 41.7 | 7              | 58.3 |                      |
| Rubella (IgG) (n=280)                        |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 252            | 90.0 | 170                   | 67.5 | 82             | 32.5 | 0.065                |
| Non-reagent                                  |                |      | 14                    | 50.0 | 14             | 50.0 |                      |
| Rubella (IgM <sup>c</sup> ) (n=280)          |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 5              | 1.8  | 3                     | 60.0 | 2              | 40.0 | 1.0 <sup>e</sup>     |
| Non-reagent                                  |                |      | 181                   | 65.8 | 94             | 34.3 |                      |
| Toxoplasmosis (IgG) (n=340)                  |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 242            | 71.2 | 148                   | 61.2 | 94             | 38.8 | 0.736                |
| Non-reagent                                  |                |      | 58                    | 59.2 | 40             | 40.8 |                      |
| Toxoplasmosis (IgM) (n=340)                  |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 13             | 3.8  | 9                     | 69.2 | 4              | 30.8 | 0.516                |
| Non-reagent                                  |                |      | 197                   | 60.2 | 130            | 39.8 |                      |
| Syphilis (n=419)                             |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Yes                                          | 38             | 9.1  | 22                    | 57.9 | 16             | 42.1 | 0.330                |
| No                                           |                |      | 189                   | 49.6 | 192            | 50.4 |                      |
| Tuberculosis (n=435)                         |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Yes                                          | 17             | 3.9  | 4                     | 23.5 | 13             | 76.5 | 0.025                |
| No                                           |                |      | 214                   | 51.2 | 204            | 48.8 |                      |
| Hepatitis B (n=394)                          |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 9              | 2.3  | 5                     | 55.6 | 4              | 44.4 | 1.0 <sup>e</sup>     |
| Non-reagent                                  |                |      | 202                   | 52.5 | 183            | 47.5 |                      |
| Hepatitis C (n=401)                          |                |      |                       |      |                |      |                      |
| Reagent                                      | 10             | 2.5  | 1                     | 10.0 | 9              | 90.0 | 0.008 <sup>e</sup>   |
| Non-reagent                                  |                |      | 209                   | 53.5 | 182            | 46.5 |                      |

<sup>a</sup>HIV: human immunodeficiency virus. <sup>b</sup>IgG: immunoglobulin G. <sup>c</sup>IgM: immunoglobulin M. <sup>d</sup>Pearson's chi-squared test. <sup>e</sup>Fisher's exact test. <sup>f</sup>The number of women in each category may not add up to 435 due to missing information.

seroconcordant couples and due to gender inequality as often the women are in long-term and oppressive relationships, where negotiating condom use with the partner can be difficult<sup>7</sup>.

Despite not being the most prevalent coinfection in this study, TB remains an important health problem. A national population-based study<sup>8</sup> using probabilistic linkage technique found an estimated 6.3% of TB prevalence in women living with HIV between 2011 and 2014, which was higher than the

findings of this study. This suggests that the prevalence of TB/HIV coinfection varies widely among Brazilian regions.

In Sergipe, the relatively high prevalence of TB in women living with HIV may be the result of the adherence to Brazilian public policies on HIV and TB control, which include timely use of ART, intensive screening for latent TB infection, and early diagnosis and immediate treatment of TB with chemoprophylaxis, preventing the development of active

**TABLE 3:** Socioeconomic, clinical, and risk behavior factors associated with the presence or absence of coinfection in women living with HIV<sup>a</sup>, Sergipe, Brazil, August 2014-November 2017.

| Variables                                                  | Coinfection <sup>b</sup> |      |                |      | PR <sup>c</sup> | 95% CI <sup>d</sup> |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|------|----------------|------|-----------------|---------------------|
|                                                            | Presence                 |      | Absence        |      |                 |                     |
|                                                            | N <sup>e</sup>           | %    | N <sup>e</sup> | %    |                 |                     |
| <b>Race/ethnicity (n= 393)</b>                             |                          |      |                |      |                 |                     |
| Black                                                      | 34                       | 28.4 | 86             | 71.6 | 1.58            | 0.75–3.33           |
| Mixed                                                      | 33                       | 15.5 | 180            | 84.5 | 0.73            | 0.35–1.57           |
| White                                                      | 12                       | 20.0 | 48             | 80.0 | 1               | -                   |
| <b>Schooling (n=431)</b>                                   |                          |      |                |      |                 |                     |
| ≤ 8 years                                                  | 76                       | 20.0 | 304            | 80.0 | 1.17            | 0.54–2.50           |
| > 8 years                                                  | 9                        | 17.6 | 42             | 82.4 | 1               | -                   |
| <b>Living place (n=431)</b>                                |                          |      |                |      |                 |                     |
| Rural                                                      | 13                       | 17.8 | 60             | 82.2 | 1.16            | 0.60–2.23           |
| Urban                                                      | 72                       | 20.1 | 286            | 79.9 | 1               | -                   |
| <b>Inadequate housing (n=435)</b>                          |                          |      |                |      |                 |                     |
| Yes                                                        | 14                       | 19.7 | 57             | 80.3 | 1.01            | 0.53–1.92           |
| No                                                         | 71                       | 19.5 | 293            | 80.5 | 1               | -                   |
| <b>Income (n=432)</b>                                      |                          |      |                |      |                 |                     |
| No income                                                  | 6                        | 18.2 | 27             | 81.8 | 0.92            | 0.36–2.29           |
| With income                                                | 78                       | 19.5 | 321            | 80.5 | 1               | -                   |
| <b>HIV exposure category (n=411)</b>                       |                          |      |                |      |                 |                     |
| Sexual intercourse                                         | 69                       | 20.9 | 260            | 79.1 | 1.48            | 0.80–2.73           |
| Vertical transmission                                      | 1                        | 14.3 | 6              | 85.7 | 0.93            | 0.10–8.31           |
| Unknown                                                    | 15                       | 15.2 | 84             | 84.8 | 1               | -                   |
| <b>Age at first sexual intercourse (years old) (n=421)</b> |                          |      |                |      |                 |                     |
| ≤ 15                                                       | 44                       | 23.0 | 147            | 77.0 | 1.51            | 0.93–2.45           |
| > 15                                                       | 38                       | 16.5 | 192            | 83.5 | 1               | -                   |
| <b>Sex for money (n=430)</b>                               |                          |      |                |      |                 |                     |
| Yes                                                        | 13                       | 28.9 | 32             | 71.1 | 1.76            | 0.88–3.50           |
| No                                                         | 72                       | 18.7 | 313            | 81.3 | 1               | -                   |
| <b>Drug use (n=433)</b>                                    |                          |      |                |      |                 |                     |
| Yes                                                        | 16                       | 23.2 | 53             | 76.8 | 1.33            | 0.71–2.49           |
| No                                                         | 57                       | 18.5 | 251            | 81.5 | 1               | -                   |
| <b>Time of HIV diagnosis (years) (n=435)</b>               |                          |      |                |      |                 |                     |
| < 5                                                        | 40                       | 18.4 | 178            | 81.6 | 1               | -                   |
| ≥ 5                                                        | 45                       | 20.7 | 172            | 79.3 | 1.16            | 0.72–1.87           |

<sup>a</sup>HIV, human immunodeficiency virus. <sup>b</sup>Positive results were considered for toxoplasmosis (IgM), rubella (IgM), hepatitis B, hepatitis C, and syphilis in addition to reported cases of tuberculosis by SINAN. <sup>c</sup>PR, prevalence ratio. <sup>d</sup>CI, confidence interval. <sup>e</sup>The number of women in each category may not add up to 435 due to missing information.

TB infection. In fact, Sergipe is considered as one of the Brazilian states with the highest rates of ART use in coinfecting individuals during the treatment of TB<sup>9</sup>.

The effect of ARV on the survival of individuals living with HIV also confirmed the development of chronic hepatitis caused by viruses B and C in this population, specifically in developing regions and in regions where there is a high endemicity of HIV infection. In African areas, studies show that the overall prevalence of HBsAg in adult women can range from 7% to 14%<sup>10,11</sup>. A Brazilian national study found that women infected with HIV were less likely coinfecting with hepatitis B or C<sup>12</sup>.

Other findings worth noting were the high frequencies of seropositivity for cytomegalovirus, rubella, and toxoplasmosis IgG antibodies. This is very relevant, specifically for cytomegalovirus and toxoplasmosis because there is a risk of latent reactivation for these infections<sup>13,14</sup>. However, the high seropositivity for the rubella IgG antibody may correspond to the

immunity acquired through vaccination or prior infection, which may explain the low prevalence of active infection in our study.

There have been few published studies regarding active rubella-HIV coinfection; however, several studies have analyzed the seroprevalence of the IgG antibody to evaluate the response to the rubella vaccine in individuals living with HIV, which showed similar and consistent results with our study for rubella IgG positivity. One of them identified that 89.3% were seropositive for rubella IgG and 10.69% were susceptible to coinfection<sup>15</sup>.

It is clear that it is not only important to understand the epidemiological characteristics of HIV-positive women but also be aware of the proportion of coinfections in this population group. However, this study has some limitations. Although we conducted face-to-face interviews, clinical information was completed from medical records and surveillance databases. Second, it was difficult to find the records of all the test results

for coinfections. Conversely, this missing information occurred randomly; hence, the principal consequence was loss of power. In this sense, it was assumed that these tests may not have been performed or their results were not included in the medical records, which may characterize failures in the coinfection screening protocol. Third, this study may not have been able to determine the true magnitude of the prevalence of these coinfections in the entire female population living with HIV in the Sergipe State because most of the women evaluated were routinely followed up and reported to be using ART. However, the final sample corresponded to more than half of the women enrolled in the service and was almost double the calculated sample size. Despite these limitations, this study determined the prevalence rates and important characteristics that can guide the care provided and the planning of activities for women living with HIV.

In conclusion, in Sergipe, one-fifth of the women living with HIV had some types of coinfection, with prevalence ranging from 1.8 to 3.9, except for syphilis, which had the highest rate of 9.1. Additionally, high seroprevalence for IgG antibody for cytomegalovirus, rubella, and toxoplasmosis was identified. Our results provide potential strategies to improve control programs for HIV by targeting interventions to population, with strengthening of public policies for the prevention, control, diagnosis, and treatment of coinfections in HIV-positive women with different characteristics.

#### Financial Support

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (Finance Code 001) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil (Grant Number: 449851/2014-1, 2014).

#### Conflict of Interests

The authors declare that there are no conflicts of interest.

#### REFERENCES

- Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: A systematic review. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(2):196-210.
- Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlinsk R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2017;28(7):636-50.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim epidemiológico - HIV Aids. Brasília: MS; 2018. 72p.
- Moran NF, Moodley J. The effect of HIV infection on maternal health and mortality. *Int J Gynecol Obstet. International Federation of Gynecology and Obstetrics*; 2012;119:S26-9.
- Charurat M, Blattner W, Hershow R, Buck A, Zorrilla CD, Watts DH, et al. Changing Trends in Clinical AIDS Presentations and Survival among HIV-1-Infected Women. *J Women's Heal*. 2004;13(6):719-30.
- Rodrigues LLS, Hardick J, Nicol AF, Morgado MG, Martinelli KG, De Paula VS, et al. Sexually transmitted infections among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Tapajós region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. Clinician-collected samples. *PLoS One*. 2019;14(4):1-21.
- Chakrapani V, Newman PA, Shunmugam M, Dubrow R. Prevalence and contexts of inconsistent condom use among heterosexual men and women living with HIV in India: implications for prevention. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(1):49-58.
- Saraceni V, Benzaken AS, Pereira GFM, Andrade KB, Oliveira PB, Arakaki-Sanchez D, et al. Tuberculosis burden on AIDS in Brazil: A study using linked databases. *PLoS One*. 2018;13(11):1-14.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/DEVIT/SVS. Boletim Epidemiológico - Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. Brasília: MS; 2018. 18 p.
- Matthews PC, Beloukas A, Malik A, Carlson JM, Jooste P, Ogwu A, et al. Prevalence and characteristics of hepatitis B virus (HBV) coinfection among HIV-Positive women in South Africa and Botswana. *PLoS One*. 2015;10(7):1-11.
- Ojide CK, Kalu EI, Emevon EO, Nwadike VU. Co infections of hepatitis B and C with human immunodeficiency virus among adult patients attending human immunodeficiency virus outpatients clinic in Benin City, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(4):516-21.
- Oliveira SB de, Merchan-Hamann E, Amorim LDAF. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(2):433-8.
- Ayoade F, Chandranasa A. HIV-I Associated Opportunistic Infections, Toxoplasmosis [Internet]. StatPearls Publishing. 2018 [updated 2019 Jan 19; cited 2019 Feb 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>
- Steininger C, Schmied B, Sarcelletti M, Geit M, Puchhammer-Stockl E. Cytomegalovirus genotypes present in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients. *AIDS*. 2005;19:273-8.
- Llenas-García J, Rubio R, Hernando A, Arrazola P, Pulido F. Do HIV-positive adult immigrants need to be screened for measles-mumps-rubella and varicella zoster virus immunization? *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2013;25(8):980-9.





**Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in women living with HIV/AIDS in an area of Northeast Brazil**

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Journal:                      | <i>Journal of Medical Virology</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Manuscript ID                 | Draft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wiley - Manuscript type:      | Research Article                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Date Submitted by the Author: | n/a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Complete List of Authors:     | <p>Silva, Brenda; Universidade Federal de Sergipe, Graduate Programme in Nursing</p> <p>Santos, Victor ; Universidade Federal de Alagoas, Department of Nursing; Centre for Epidemiology and Public Health</p> <p>Santos, Ingrid ; Universidade Federal de Sergipe, Department of Nursing</p> <p>Araújo, Edilaine ; Universidade Federal de Sergipe, Department of Nursing</p> <p>Alves, Melina ; Universidade Federal de Sergipe, Graduate Programme in Parasite Biology</p> <p>Silva, Leticia ; Universidade Federal de Sergipe, Graduate Programme in Parasite Biology</p> <p>Batista, Marcus; Universidade Federal de Sergipe, Department of Biology; Graduate Programme in Parasite Biology</p> <p>Lemos, Lígia ; Universidade Federal de Sergipe, Department of Nursing; Graduate Programme in Nursing</p> |
| Keywords:                     | Human papillomavirus < Virus classification, Human immunodeficiency virus < Virus classification, Epidemiology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## **Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in women living with HIV/AIDS in an area of Northeast Brazil**

Brenda Evelin Barreto da Silva<sup>1</sup>, MSc

Victor Santana Santos<sup>2,3</sup>, PhD

Ingrid Emmily Reis Santos<sup>4</sup>, RN

Edilaine Dória Araújo<sup>4</sup>, RN

Melina Vieira Alves<sup>5</sup>, MSc

Letícia Alves dos Santos Silva<sup>5</sup>, BSB

Marcus Vinicius de Aragão Batista<sup>5,6</sup>, PhD

Lígia Mara Dolce de Lemos<sup>1,4</sup>, PhD

### **Affiliations**

<sup>1</sup>Graduate Programme in Nursing, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil.

<sup>2</sup>Centre for Epidemiology and Public Health, Federal University of Alagoas, Arapiraca, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Nursing, Federal University of Alagoas, Arapiraca, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Nursing, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil.

<sup>5</sup>Graduate Programme in Parasite Biology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil.

<sup>6</sup>Department of Biology, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil.

**Institution:** Federal University of Sergipe, Brazil.

### **Corresponding author**

Brenda Evelin Barreto da Silva. Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Universidade Federal de Sergipe. Avenida Marechal Rondon, s/n, Jardim Rosa Elze, 49100-000, São



Cristóvão, Sergipe, Brazil. Phone: 55 79 9-9646-2233. E-mail:

[brendaevelinbarreto@gmail.com](mailto:brendaevelinbarreto@gmail.com)

**Running title:** Prevalence of HPV in HIV-infected women

**Word counts:**

Abstract: 218 words

Text: 2506 words

**Number of figures:** 1

**Number of tables:** 3

**Conflict of interest**

The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Support**

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil (Finance Code 001), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Brazil (Grant Number 449851/2014-1; 446425/2014-1), and Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (FAPITEC/SE), Brazil (Grant Number PPSUS SERGIPE 8444/2013-02; 019.203.00941/2018-5).

**Contributors:** BEBS, VSS, MVAB and LMDL conceived and planned the study. BEBS and IERS conducted study recruitment and collected the specimens. BEBS, IERS, EDA, MVA, LASS and MVAB contributed to sample preparation and conducted the assays. BEBS, VSS and LMDL planned and carried out the analyses. BEBS and IERS wrote the first draft of the manuscript with support from VSS, MVAB and LMDL. All authors provided critical feedback, helped shape the research, analysis and manuscript, and approved the final version to be published.

## **Abstract**

**Background:** Women infected by Human Immunodeficiency Virus (HIV) are more likely to manifest oncogenic viral infections including Human Papillomavirus (HPV). It was investigated the HPV prevalence, genotype distribution and HPV relationship with cervical lesions among women living with HIV in Sergipe state, Northeast Brazil.

**Materials and Methods:** A prevalence survey was conducted including 270 HIV-infected women who attended the Reference Centre for HIV in Sergipe from August 2014 to November 2017. Cervical samples were processed by the Polymerase Chain Reaction for HPV-DNA detection.

**Results:** Among the 270 HIV-infected women, 159 (55.6%) were coinfecting with HPV. Among the coinfecting women, 24 viral types were identified; 113 (72%) subjects had high-risk HPV types, and the most prevalent was HPV 16 (53/35.3%). Positive HPV status was statistically associated with having 4 to 8 years of schooling, have been diagnosed less than five years ago and the presence of cervical dysplasia. Cytological abnormalities were found in 13.4% (31/231) of women, most with high-grade squamous intraepithelial lesions (16/51.6%). However, of women who had no cytological lesions or malignancy (200/86.6%), almost half were HPV DNA-positive (99/49.5%).

**Conclusions:** The prevalence of HPV among women living with HIV in Sergipe was high. There was a high frequency of high-risk HPV infection, and a wide diversity of genotypes were detected, with HPV 16 being the most frequent.

**Keywords:** human papillomavirus; human papillomavirus types; human immunodeficiency virus; women; epidemiology.

## **Introduction**

Women living with human immunodeficiency virus (HIV) are more likely to manifest oncogenic viral infections, such as Human Papillomavirus (HPV) infection, due suppression of the immune system. HPV is considered the main cause of invasive cervical cancer, an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining disease.<sup>1-3</sup>

Because of the high prevalence of high-risk HPV among women living with HIV, as well as its association with cervical lesions and cancer, it is necessary to improve cervical cancer screening through HPV-DNA detection and genotyping testing.<sup>4,5</sup> This strategy will enable monitoring and evaluation of the efficacy of HPV vaccines and may help in widening cervical cancer screening in areas where cytology test (Papanicolaou smear) coverage is less effective, such as in North and Northeast Brazil.<sup>6,7</sup>

Because of the importance of HPV screening with highly sensitive tests, and the high frequency of high-risk HPV infection in HIV-infected women, it was investigated the HPV prevalence, genotype distribution and HPV relationship with cervical lesions among women living with HIV in Sergipe state, Northeast Brazil.

## **Materials and Methods**

### **Study design and population**

This is a prevalence survey with HIV-positive women who attended the Reference Centre for Sexually Transmitted Diseases, HIV, and AIDS (CRIST/AIDS) from August 2014 to November 2017. CRIST/AIDS is located in the municipality of Aracaju, capital of Sergipe state, Northeast Brazil, and is the unique reference care center for people living with HIV. Between January 1987 and June 2018, a total of 5,579 AIDS cases in adults were reported in Sergipe, of which 1,821 (32.6%) were women.<sup>8</sup>

The sample size was estimated based on the number of women registered at CRIST/AIDS in 2014 (800 women). Considering an expected prevalence of HPV-HIV coinfection of 47.5%,<sup>9</sup>

with a confidence interval of 95% and a maximum error of 5%, the calculated number of patients for this study was 260 women. However, at the end of the study, 270 HIV-positive women were included.

Eligible criteria for inclusion in this study were sexually active HIV-positive women, including pregnant women with a gestational age greater than eight weeks, who sought service for routine gynecological examinations. The exclusion criteria eligible for this study were hysterectomized HIV-positive women and women who had a menstrual period or had any other contraindications for oncotic cytology at the time of collection.

### **Data collection and procedures**

After obtaining written informed consent to participate, participants were interviewed using a structured questionnaire that included demographic, obstetric and gynecological history, sexual behavior, and clinical information. In addition, the clinical records of the patients were reviewed to complete information on clinical data and laboratory tests, including HIV blood viral load (VL) quantification values (copies/ml) and CD4<sup>+</sup> T cell count (cells/mm<sup>3</sup>). In Brazil, both VL and CD4<sup>+</sup> T cell count are requested every six months for all patients using immunologically stable ART.<sup>10</sup> It was considered the last results of both VL and CD4<sup>+</sup> T cell count performed up to six months before cervical sample collection. For data analysis, it was dichotomized CD4<sup>+</sup> into <350 cells/mm<sup>3</sup> and >350 cells/mm<sup>3</sup> and VL into suppressed viral load (below 40 copies/ml), ≤ 1000 copies/ml, 1001-10,000 copies/ml and >10,000 copies/ml. All enrolled women underwent a gynecological examination, which included oncotic cytology, colposcopy and, when necessary, biopsy (histological tests) of the uterine cervix.<sup>11</sup> In addition, cervical samples from the endocervix and ectocervix were collected by a gynecologist for HPV-DNA testing. Samples were immersed in phosphate-buffered saline (PBS) solution and stored at -20°C. Afterwards, the samples were sent for molecular analysis

to investigate the HPV genome and, in the positive cases, molecular genotyping was performed.

The cytology results were classified according to the guideline of the Brazilian Ministry of Health into the following strata: a) Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) that includes CIN I; b) High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL), that includes CIN II and CIN III; and c) Atypical Squamous Cells (ASC), that includes ASC of Undetermined Significance (ASCUS) and ASC could not be excluded a HSIL (ASC-H).<sup>11</sup>

### **HPV detection and typing**

Genomic DNA of the samples was extracted using the Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega) according to the manufacturer's instructions. For HPV detection, a region of the L1 gene was submitted for amplification by Nested PCR strategy using MY09/11<sup>12</sup> and GP5+/6+ primers.<sup>13</sup> The final PCR reaction contained 10 µl DNA sample, 25 µl of Master Mix (Promega), 3mM MgCl<sub>2</sub>, and 20 pmol of each primer, with a total volume of 50 µl.

The first reaction was performed with MY09/11 primers using the following strategy: initial denaturation at 94°C for 5 min, 40 cycles of 95°C for 1 min, annealing at 50°C for 1 min and extension at 72°C for 1 min and a final extension at 72°C for 10 min. The amplified product was used as a template for the second reaction using GP6+/5+ primers using the following protocol: initial denaturation at 95°C for 5 min, 44 cycles of denaturation at 95°C for 45 seconds, annealing at 47.7°C for 45 seconds, and extension at 72°C for 1 min, followed by a final extension at 72°C for 7 min.

The amplified product for each primer pair was visualized via 1.5% agarose gel electrophoresis and was purified using Wizard SV Gel and PCR Clean-Up System kit (Promega). For HPV genotyping, positive samples were subjected to DNA sequencing in an ABI 3500 automated sequencer (Applied Biosystems) using a BigDye Terminator Cycle Sequencing v 3.1 Ready Reaction kit (Applied Biosystems). Sequencing quality and

assembly of contigs were performed with Pregap4 and Gap4 programs, incorporated in Staden package.<sup>14</sup> Finally, typing of the isolates was determined by sequence identity with reference genotypes using Blast program (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) with standard parameters.

### ***Statistical analysis***

The data were analyzed using SPSS<sup>®</sup> software (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The prevalence of HPV infection in HIV-positive women was defined by sample positivity for the HPV-DNA PCR test.

Categorical variables were described using frequencies and percentages. Factors associated with the HPV status were established using the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI). Logistic regression was used to identify factors independently associated with HPV status. P values <0.20 were used to select variables for inclusion in the logistic regression and covariates were identified that had significant bivariate tests. Backwards stepwise modeling was used, removing covariates if their statistical significance was lost (P >0.05) and the variable was not a confounder through its effect on other parameters in the models.

### **Ethical aspects**

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Sergipe (CAEE: 23374014.1.0000.5546). All investigation has been conducted according to the Declaration of Helsinki. Informed consent written was obtained from the participants. Parents or guardians provided written informed consent before enrolling their adolescents in the study.

### **Results**

A total of 270 women living with HIV/AIDS were enrolled. The median (IQR) age was 37 (29-45), with a predominance of women aged 26 to 49 years (190/70.4%). Most of the

women were non-white (203/86.4%), had fewer than four years of schooling (128/47.4%), had income from one to two minimum wage (165/61.4%), and lived in urban areas (233/86.3%). Most women have been infected with HIV by sexual intercourse (219/81.1%). In total, 114 (47.3%) started their sexual activity  $\leq 15$  years-old, 185 (78.4%) reported having one to two sexual partners in the last 12 months, and 183 (67.8%) had a steady partner. Sex for money and drug use were reported by 26 (9.7%) women, while regular condom use was reported by 127 (51.8%) women (Table 1).

Regarding obstetric and gynecologic history, 47 (17.5%) were pregnant at the time of cervical sample collection, 181 (67.3%) had one to three pregnancies, 182 (67.7%) had one to three deliveries, and 98 (36.4%) reported having had at least one abortion during their lifetime. Most HIV infected women were diagnosed less than five years before the data collection period (133/49.3%). There was a predominance of women with CD4<sup>+</sup> T-cell count higher than 350 cells/mm<sup>3</sup> (174/75.3%) and with suppressed HIV viral load (163/64.7%). Two hundred and fifty-five (94.4%) reported the use of antiretrovirals, and 161 (63.1%) had used them less than five years ago (Table 1).

The HPV prevalence was 55.6% (150/270). Of these women with HPV, 113 (72.0%) had high-risk HPV (HR-HPV), 29 (19.3%) had low-risk HPV (LR-HPV), and 13 (8.7%) had probably high-risk HPV (pHR-HPV). A total of 24 HPV genotypes were identified among the 150 HPV positive women and their distribution is shown in Figure 1. Out of the 32 pregnant HIV-HPV coinfecting women, 28 (87.5%) had HR-HPV. Of these, the most prevalent HPV genotypes were HPV 16 (17/53.1%), HPV 45 (3/9.4%), and HPV 31/35/58 (2/6.3% each).

Women with HPV infection were more likely to have four to eight years of schooling (OR: 3.03; 95%CI: 1.45-6.53; P = 0.002) and have been diagnosed  $< 5$  years prior to the exams (OR=1.90; 95%CI: 1.06-3.40; P = 0.027). Of these, only having four to eight years of

schooling was independently associated with HPV-positivity (adjusted OR=2.81; 95%CI: 1.22-6.43; P = 0.015) (Table 2).

Regarding the 231 cytological results found, 200 (86.6%) were negative for intraepithelial lesions or malignancy in cytology (NILM) and 31 (13.4%) had cervical abnormalities. Of the 200 NILM, 99 (49.5%) were positive for HPV and 77 (38.5%) were HR-HPV. Beyond that, the proportion of cytological abnormalities was higher in HIV-HPV coinfecting women (22/71.0%) than in women with a negative HPV result (9/29.0%) (Table 3).

Among the 31 cytological abnormalities, eight (25.8%) were described as LSIL, 16 (51.6%) were HSIL, and seven (22.6%) were ASC. Regarding the 22 HIV-HPV coinfecting women with cytological abnormalities, seven (31.8%) were identified with low-risk HPV, three (13.6%) were probably high-risk, and 12 (54.6%) were high-risk HPV. Of the women with LSIL, HR-HPV appeared in the highest proportion (4/50.0%), and the proportion of women with HSIL was high among those with LR-HPV (5/31.2%) and HR-HPV (6/37.5%).

However, of seven ASC positive samples, four (57.1%) were negative for HPV (Table 3). In addition, among women with cytological abnormalities, five (22.7%) were genotyped as HPV 16, of which two had HSIL, two had LSIL and one had ASC. Four of them (18.2%) had HPV 35, of which three had HSIL and two had LSIL.

## **Discussion**

This study describes the prevalence of HPV, the circulating HPV genotypes, and their distribution across a spectrum of cervical conditions in women living with HIV in Sergipe state, an area of Northeast Brazil. It was found a high prevalence of HPV among HIV-infected women demonstrating a wide variety of HPV genotypes, although HPV 16 was predominant.

A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies,<sup>5</sup> using similar HPV-DNA detection methods, showed that the global prevalence of HPV in women living with HIV was



57%, but with a wide variation across continents. The highest proportion of HPV-positivity in HIV-infected women was found in Africa (74%) and the lowest proportion in Asia (34%).

The meta-analysis of studies conducted in Latin America revealed a prevalence of 69%, which is higher than the prevalence found in this study.<sup>5</sup>

The prevalence of HPV among HIV-positive women in Sergipe was similar to that estimated in other Brazilian states. Studies carried out in South <sup>15,16</sup> and Southeast <sup>17–19</sup> regions have shown that the prevalence of HPV in HIV-infected women ranged from 46.6% to 89% and in the Northeast region <sup>9,20</sup> where prevalence ranged from 47.5 to 96%.

This study observed 24 HPV genotypes, with a predominance of high-risk HPV types (11 genotypes) including HPV 16, 31, 33, 35, 45, and 58. More recent studies, performed in different states of Brazil, detected number and types of HPV genotypes similar to ours. <sup>15–18,21</sup> However, other types of high-risk HPV were also highlighted, such as HPV 18, <sup>16,17,21,22</sup> HPV 51, <sup>15</sup> HPV 56, <sup>16,23</sup> and HPV 59.<sup>17</sup>

This high proportion of women living with HIV and coinfecting with high-risk HPV is worrisome, as immunodeficiency accelerates the progression of HPV disease. This in turn increases the chances of developing cervical lesions or cancer and makes the treatment more difficult and decreases women's survival.<sup>24</sup>

This study also documented a predominance of HPV 16 among women living with HIV/AIDS, which is consistent with other studies.<sup>18,20,21</sup> HPV 16 type has also been most often found in the general female population.<sup>25</sup> A previous study conducted in Sergipe with HIV-negative women with cervical lesions showed that HPV 16 was the most common genotype.<sup>26</sup> This means that HPV 16 type is the most frequently associated with cervical lesions, regardless of women's HIV status in Sergipe.

Despite the evidence that HPV 16 is slightly less affected by HIV-related immunodeficiency than other HPV types <sup>27</sup> and that high-grade lesions in women living with HIV/AIDS are

relatively more frequently caused by non HPV 16 types than in HIV-uninfected women,<sup>28</sup> in this study it was revealed that HPV 16 was more frequent among cervical lesions.

This is in line with the findings of the systematic review and meta-analysis conducted by Clifford et al. (2017) which demonstrated that HPV 16 remains the clear priority for prevention of invasive cervical cancers in HIV-infected women worldwide. HPV 16 is considered the most common and most carcinogenic type and its prevalence tends to increase with the severity of intraepithelial cervical lesions.<sup>5</sup>

The fact of half of women without cytological abnormalities are coinfecting with HPV, and most with high-risk genotypes, demonstrates the importance of screening in this population for HPV using HPV-DNA detection techniques. Although less specific than cytological tests, the HPV-DNA molecular tests provide high diagnostic sensitivity and better accuracy about the risk of developing CIN III within 5 to 15 years, especially in women aged 30 years and older.<sup>29,30</sup> In addition, a negative HPV result by molecular test ensures greater safety against CIN III over a longer tracking time than cytology.<sup>31,32</sup>

HPV-DNA screening by molecular testing has been more advantageous when it is incorporated into the cytology routine, as their association facilitates the identification of cervical cancer and precursor lesions among women regardless of HIV status.<sup>32,33</sup> In addition, because of the higher accuracy in detecting HPV infection, HPV-DNA screening allows larger spacing between tests when negative results are found.<sup>30,32,33</sup>

Studies suggested that HPV co-testing and genotyping offer benefits to women living with HIV.<sup>4,34</sup> A prospective cohort study found that HIV-infected women with normal cytology testing and positive HPV DNA testing, as occurred in most women in this study, were at high-risk for the development of precancerous lesions (CIN II and CIN III), especially those with HPV 16.<sup>34</sup>

Despite the best efforts, this study has some limitations. It was used a molecular test composed of MY9/MY11 and GP5+/6+ primers which are primers designed to detect specific types of HPV. Moreover, the molecular test used in this study does not allow the identification of multiple HPV types in the same sample, which has reduced the ability to evaluate multiple infections and their relationship to high-grade lesions.

In conclusion, there is a high prevalence of HPV-DNA among women living with HIV/AIDS in Sergipe. Also highlighted was the high frequency of high-risk HPV and the relationship of these strains to severe cervical findings, especially with HPV 16, which demonstrates the need for implementation of screening tests in this population.

## References

1. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4 (11):e495–504.
2. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12 (1):6–11.
3. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *Clin Infect Dis*. 1993;17(4):802–10.
4. Alade RO, Vragovic O, Duffy C, et al. Human Papillomavirus Co-Testing Results Effectively Triage Normal Cervical Cytology in HIV-Positive Women Aged 30 Years and Older. 2017;21(2):125–8.
5. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus types in HIV-positive women: A meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228–35.
6. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: What every provider should know. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):169–75.
7. Costa RFA, Longatto-Filho A, de Lima Vazquez F, et al. Trend analysis of the quality indicators for the Brazilian cervical cancer screening programme by region and state from 2006 to 2013. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1–9.
8. Brasil. Indicadores e dados básicos da AIDS nos municípios brasileiros. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. 2019. Available from: <http://indicadores.aids.gov.br/> Accessed November 12, 2019.
9. Martins AES, Lucena-Silva N, Garcia RG, et al. Prevalence of human papillomavirus

- infection, distribution of viral types and risk factors in cervical samples from human immunodeficiency virus-positive women attending three human immunodeficiency virus-acquired immune deficiency syndrome reference cen. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(6):738–47.
10. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. 2018;1-410.
  11. Brasil. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2nd ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva., Coordenação de Prevenção e Vigilância; 2016;1–118.
  12. Manos MM, Ting Y, Wright DK, et al. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells*. 1989;7:209–14.
  13. de Roda Husman AM, Walboomers JM, van den Brule AJ, et al. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol*. 1995; 76(4):1057–62.
  14. Staden R. The Staden sequence analysis package. *Mol Biotechnol*. 1996;5(3):233–41.
  15. Rocha-Brischiliari SC, Gimenes F, De Abreu ALP, et al. Risk factors for cervical HPV infection and genotypes distribution in HIV-infected South Brazilian women. *Infect Agent Cancer*. 2014;9(1):2-7.
  16. Entiauspe LG, Seixas FK, Nunes EM, et al. Uncommon non-oncogenic HPV genotypes, TP53 and MDM2 genes polymorphisms in HIV-infected women in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(6):643–50.

17. Castilho JL, Levi JE, Luz PM, et al. A cross-sectional study of high-risk human papillomavirus clustering and cervical outcomes in HIV-infected women in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1–10.
18. Ceccato Junior BPV, Lopes APC, Nascimento LF, et al. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2015;37(4):178–85.
19. Meyrelles ARI, Siqueira JD, Hofer CB, et al. HIV/HPV co-infection during pregnancy in southeastern Brazil: Prevalence, HPV types, cytological abnormalities and risk factors. *Gynecol Oncol*. 2013;128:107–12.
20. Brandao VCRAB, Lacerda HR, Lucena-Silva N, Ximenes RA de A. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(5):755–63.
21. Travassos AG, Netto E, Xavier-Souza E, et al. Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV-infected women. *PLoS One*. 2017;12(10):1–17.
22. Miranda AE, Silveira MF, Travassos AG, et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. *J Med Virol*. 2017;89(12):2217–23.
23. Badial RM, Dias MC, Stuqui B, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. *Med (United States)*. 2018;97(14):1–6.
24. Dreyer G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:95–106.
25. Sanjosé S de, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a

- meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(7):453–9.
26. Serra IGSS, Araujo ED, Barros GS, et al. Prevalence of human papillomavirus types associated with cervical lesions in Sergipe state, Northeastern Brazil: High frequency of a possibly carcinogenic type. *Epidemiol Infect.* 2018;146(9):1184–93.
  27. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(14):1062–71.
  28. Massad LS, Xie X, Burk RD, et al. Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):354.e1-354.e6.
  29. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(7):1398–409.
  30. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ.* 2008;337.
  31. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006; 24 (SUPPL. 3): 78–89.
  32. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (7): 663–72.
  33. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: Randomised study within organised screening programme. *BMJ.*

2010; 340 (7754): 1014.

34. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. Clin Infect Dis. 2015; 61 (10): 1573–81.



**List of tables**

Table 1. Sociodemographic characteristics and obstetric, gynaecologic and clinical history of the women enrolled in the study, Sergipe, Brazil, from August 2014 to November 2017.

Table 2. Univariate and multivariate logistic regression analysis of the variables associated with HPV status in women living with HIV, Sergipe, Brazil, from August 2014 to November 2017.

Table 3. Distribution of the cytological outcomes according to DNA-HPV PCR test and HPV genotypes in women living with HIV/AIDS from Sergipe, Brazil, from August 2014 to November 2017.

**List of Figures**

Figure 1. HPV genotypes distribution among 150 HIV-HPV positive women in Northeast Brazil, from August 2014 to November 2017.

Legend Figure: HPV: human papillomavirus; LR: low-risk; pHR: probably high-risk; HR: high-risk human papillomavirus.

**Table 1. Sociodemographic characteristics and obstetric, gynaecologic and clinical history of the women enrolled in the study, Sergipe, Brazil, from August 2014 to November 2017.**

| <b>Variables</b>                                           | <b>N (%)</b> |
|------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Age group (years old) (n= 270)</b>                      |              |
| 15-25                                                      | 49 (18.1)    |
| 26-49                                                      | 190 (70.4)   |
| ≥50                                                        | 31 (11.5)    |
| <b>Years of education (n= 270)</b>                         |              |
| 0-4 years                                                  | 128 (47.4)   |
| 4-8 years                                                  | 50 (18.5)    |
| ≥ 9 years                                                  | 92 (34.1)    |
| <b>Ethnicity (n= 235)</b>                                  |              |
| White                                                      | 32 (13.6)    |
| Nonwhite                                                   | 203 (86.4)   |
| <b>Occupation (n= 270)</b>                                 |              |
| Employed                                                   | 89 (33.0)    |
| Unemployed                                                 | 136 (50.3)   |
| Benefit salary <sup>1</sup>                                | 45 (16.7)    |
| <b>Family income (n= 269)</b>                              |              |
| No income                                                  | 73 (27.1)    |
| 1-2 salaries                                               | 165 (61.4)   |
| >2 salaries                                                | 31 (11.5)    |
| <b>Urban area (n= 270)</b>                                 | 233 (86.3)   |
| <b>HIV exposure category (n= 269)</b>                      |              |
| Sexual intercourse                                         | 219 (81.1)   |
| Vertical transmission                                      | 5 (1.9)      |
| Unknown                                                    | 46 (17.0)    |
| <b>Age at first sexual intercourse (years) (n= 270)</b>    |              |
| ≤15                                                        | 114 (43.7)   |
| >15                                                        | 147 (56.3)   |
| <b>Number of sexual partners in the last year (n= 236)</b> |              |
| No partner                                                 | 38 (16.1)    |
| 1 or 2                                                     | 185 (78.4)   |
| >2                                                         | 13 (5.5)     |
| <b>Sexual partner (n= 270)</b>                             |              |
| Steady partner                                             | 183 (67.8)   |
| Casual partner                                             | 18 (6.7)     |
| Steady and casual partner                                  | 2 (0.7)      |
| No partner                                                 | 67 (24.8)    |
| <b>Drug use (n= 269)</b>                                   | 26 (9.7)     |
| <b>Sex for money (n= 269)</b>                              | 26 (9.7)     |
| <b>Condom use (n= 245)</b>                                 | 127 (51.8)   |
| <b>Pregnant (n=270)</b>                                    | 47 (17.5)    |
| <b>Number of pregnancies (n= 269)</b>                      |              |
| Nulligravid                                                | 17 (6.3)     |
| 1-3                                                        | 181 (67.3)   |
| ≥4                                                         | 71 (26.4)    |
| <b>Number of deliveries (n= 269)</b>                       |              |
| Nulliparous                                                | 40 (14.9)    |
| 1-3                                                        | 182 (67.7)   |
| ≥4                                                         | 47 (17.4)    |
| <b>Abortion (n= 269)</b>                                   | 98 (36.4)    |
| <b>HIV diagnosis (n= 268)</b>                              |              |
| Rapid HIV test or routine exam                             | 152 (56.7)   |
| Previous prenatal or delivery                              | 64 (23.9)    |
| Current prenatal                                           | 25 (9.3)     |

|                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------|------------|
| Hospitalization                                           | 27 (10.1)  |
| <b>Time of HIV diagnosis (years) (n=270)</b>              |            |
| <5                                                        | 133 (49.3) |
| 5–10                                                      | 63 (23.3)  |
| >10                                                       | 74 (27.4)  |
| <b>CD4+ T-lymphocyte count &gt; 350 cells/μl (n= 231)</b> | 174 (75.3) |
| <b>HIV viral load (copies/ml) (n= 252)</b>                |            |
| Suppressed viral load                                     | 163 (64.7) |
| ≤ 1000                                                    | 31 (12.3)  |
| 1001-10.000                                               | 21 (8.3)   |
| > 10.000                                                  | 37 (14.7)  |
| <b>Antiretroviral use (n=270)</b>                         | 255 (94.4) |
| <b>Time of antiretroviral use (years) (n=255)</b>         |            |
| <5                                                        | 161 (63.1) |
| 5–10                                                      | 48 (18.8)  |
| >10                                                       | 46 (18.1)  |

HIV, human immunodeficiency virus; HPV: Human Papillomavirus;

The number of women in each category may not add up to 270 due to missing information.

**Table 2. Univariate and multivariate logistic regression analysis of the variables associated with HPV status in women living with HIV, Sergipe, Brazil, from August 2014 to November 2017.**

| Variables                                                  | DNA-HPV PCR test |                  | OR (95%CI)       | P-value | Adjusted OR (95%CI) | P-value |
|------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|---------------------|---------|
|                                                            | Positive (n=150) | Negative (n=120) |                  |         |                     |         |
|                                                            | N (%)            | N (%)            |                  |         |                     |         |
| <b>Age group (years old) (n= 270)</b>                      |                  |                  |                  |         |                     |         |
| 15-25                                                      | 29 (59.2)        | 20 (40.8)        | 1.99 (0.79-5.07) | 0.13    | 1.57 (0.51-4.80)    | 0.432   |
| 26-49                                                      | 108 (56.8)       | 82 (43.2)        | 1.81 (0.84-4.01) | 0.12    | 1.67 (0.73-3.81)    | 0.222   |
| ≥50                                                        | 13 (41.9)        | 18 (58.1)        | 1                |         | 1                   |         |
| <b>Years of education (n= 270)</b>                         |                  |                  |                  |         |                     |         |
| 0-4 years                                                  | 72 (56.2)        | 56 (43.8)        | 1.53 (0.89-2.63) | 0.12    | 1.65 (0.88-3.08)    | 0.116   |
| 4-8 years                                                  | 36 (72.0)        | 14 (28.0)        | 3.03 (1.45-6.53) | 0.002   | 2.81 (1.22-6.43)    | 0.015   |
| ≥ 9 years                                                  | 42 (45.7)        | 50 (54.3)        | 1                |         | 1                   |         |
| <b>Ethnical (n= 235)</b>                                   |                  |                  |                  |         |                     |         |
| White                                                      | 14 (43.8)        | 18 (56.2)        | 1                |         | -                   | -       |
| Non-white                                                  | 110 (54.2)       | 93 (45.8)        | 1.52 (0.71-3.28) | 0.27    | -                   | -       |
| <b>Family income (n= 269)</b>                              |                  |                  |                  |         |                     |         |
| No income                                                  | 38 (52.1)        | 35 (47.9)        | 0.89 (0.38-2.07) | 0.79    | -                   | -       |
| 1-2 salaries                                               | 94 (57.0)        | 71 (43.0)        | 1.08 (0.49-2.37) | 0.82    | -                   | -       |
| > 2 salaries                                               | 17 (54.8)        | 14 (45.2)        | 1                |         |                     |         |
| <b>Number of sexual partners in the last year (n= 236)</b> |                  |                  |                  |         |                     |         |
| No partner                                                 | 17 (44.7)        | 21 (55.3)        | 1                |         | -                   |         |
| 1 or 2                                                     | 101 (54.6)       | 84 (45.4)        | 1.48 (0.73-3.03) | 0.26    | -                   |         |
| >2                                                         | 6 (46.2)         | 7 (53.8)         | 1.05 (0.51-2.04) | 0.93    | -                   |         |
| <b>HIV exposure category (n= 269)</b>                      |                  |                  |                  |         |                     |         |
| Sexual intercourse                                         | 121 (55.3)       | 98 (44.7)        | 1.85 (0.26-15.7) | 0.49    | -                   |         |
| Unknown                                                    | 28 (60.9)        | 18 (39.1)        | 2.29 (0.31-20.8) | 0.37    | -                   |         |
| Vertical transmission                                      | 2 (40.0)         | 3 (60.0)         | 1                |         | -                   |         |
| <b>Drug use (n=269)</b>                                    |                  |                  |                  |         |                     |         |
| Yes                                                        | 13 (50.0)        | 13 (50.0)        | 0.77 (0.33-1.76) | 0.53    | -                   |         |
| No                                                         | 137 (56.4)       | 106 (43.6)       | 1                |         | -                   |         |
| <b>Sex for money (n= 269)</b>                              |                  |                  |                  |         |                     |         |
| Yes                                                        | 15 (57.7)        | 11 (42.3)        | 1.09 (0.47-2.54) | 0.83    | -                   |         |
| No                                                         | 135 (55.6)       | 108 (44.4)       | 1                |         | -                   |         |
| <b>Condon use (n= 245)</b>                                 |                  |                  |                  |         |                     |         |

|                                                           |            |            |                  |       |                  |       |
|-----------------------------------------------------------|------------|------------|------------------|-------|------------------|-------|
| Yes                                                       | 63 (49.6)  | 64 (50.4)  | 1                |       | -                |       |
| No                                                        | 67 (56.8)  | 51 (43.2)  | 1.33 (0.80-2.21) | 0.26  | -                |       |
| <b>Age at first sexual intercourse (years) (n= 270)</b>   |            |            |                  |       |                  |       |
| ≤15                                                       | 66 (57.9)  | 48 (42.1)  | 1.25 (0.76-2.05) | 0.37  | -                |       |
| >15                                                       | 77 (52.4)  | 70 (47.6)  | 1                |       | -                |       |
| <b>Pregnant (n=270)</b>                                   |            |            |                  |       |                  |       |
| Yes                                                       | 32 (68.1)  | 15 (31.9)  | 1.91 (0.98-3.81) | 0.05  | 1.28 (0.54-3.02) | 0.572 |
| No                                                        | 117 (52.7) | 105 (47.3) | 1                |       | 1                |       |
| <b>Number of pregnancies (n= 269)</b>                     |            |            |                  |       |                  |       |
| Nulligravid                                               | 8 (47.1)   | 9 (52.9)   | 1                |       | -                |       |
| 1-3                                                       | 104 (57.5) | 77 (42.5)  | 1.51 (0.54-4.26) | 0.40  | -                |       |
| ≥4                                                        | 37 (52.1)  | 34 (47.9)  | 1.22 (0.41-3.65) | 0.70  | -                |       |
| <b>Number of deliveries (n= 269)</b>                      |            |            |                  |       |                  |       |
| Nulliparous                                               | 25 (62.5)  | 15 (37.5)  | 1                |       | -                |       |
| 1-3                                                       | 99 (54.4)  | 83 (45.6)  | 0.71 (0.34-1.44) | 0.35  | -                |       |
| ≥4                                                        | 25 (53.2)  | 22 (46.8)  | 0.68 (0.85-1.62) | 0.38  | -                |       |
| <b>Abortion (n= 269)</b>                                  |            |            |                  |       |                  |       |
| Yes                                                       | 52 (53.1)  | 46 (46.9)  | 0.86 (0.52-1.42) | 0.56  | -                |       |
| No                                                        | 97 (56.7)  | 74 (43.3)  | 1                |       | -                |       |
| <b>Time of HIV diagnosis (years) (n=270)</b>              |            |            |                  |       |                  |       |
| <5                                                        | 84 (63.2)  | 49 (36.8)  | 1.90 (1.06-3.40) | 0.027 | 2.42 (0.87-6.72) | 0.089 |
| 5-10                                                      | 31 (49.2)  | 32 (50.8)  | 1.07 (0.54-2.12) | 0.84  | 1.65 (0.59-4.54) | 0.333 |
| >10                                                       | 35 (47.3)  | 39 (52.7)  | 1                |       | 1                |       |
| <b>CD4 cell count (cells/μl) (n= 231)</b>                 |            |            |                  |       |                  |       |
| ≤ 350                                                     | 38 (66.7)  | 19 (33.3)  | 1.34 (0.72-2.56) | 0.35  | -                |       |
| > 350                                                     | 104 (59.8) | 70 (40.2)  | 1                |       | -                |       |
| <b>Suppressed HIV RNA viral load<sup>2</sup> (n= 252)</b> |            |            |                  |       |                  |       |
| Yes                                                       | 93 (57.1)  | 70 (42.9)  | 0.94 (0.56-1.6)  | 0.83  | -                |       |
| No                                                        | 52 (58.4)  | 37 (41.6)  | 1                |       |                  |       |
| <b>Antiretroviral use (n=270)</b>                         |            |            |                  |       |                  |       |
| Yes                                                       | 143 (56.1) | 112 (43.9) | 1                |       | -                |       |
| No                                                        | 7 (46.7)   | 8 (53.3)   | 0.68 (0.23-2.00) | 0.47  | -                |       |
| <b>Time of antiretroviral use (years) (n=255)</b>         |            |            |                  |       |                  |       |
| <5                                                        | 95 (59.0)  | 66 (41.0)  | 1.4 (0.83-2.30)  | 0.2   | -                |       |
| 5-10                                                      | 24 (50.0)  | 24 (50.0)  | 0.74 (0.39-1.39) | 0.35  | -                |       |
| >10                                                       | 24 (52.2)  | 22 (47.8)  | 0.83 (0.43-1.57) | 0.56  | -                |       |

OR: Odds Ratio; aOR: adjusted Odds Ratio; HIV, human immunodeficiency virus; HPV: Human Papillomavirus; DNA: Deoxyribonucleic acid; PCR: polymerase chain reactions;

The number of women in each category may not add up to 270 due to missing information.

<sup>2</sup> It was considered as suppression of HIV RNA viral load, results below 40 copies/ml.

**Table 3. Distribution of the cytological outcomes according to DNA-HPV PCR test and HPV genotypes in women living with HIV/AIDS from Sergipe, Brazil, from August 2014 to November 2017.**

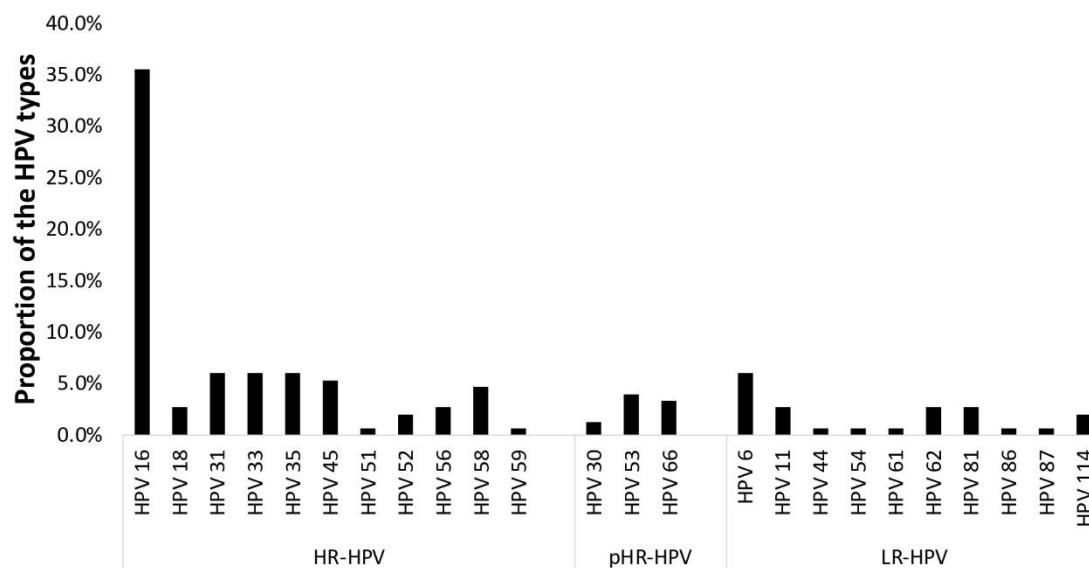
| Variables                                        | DNA-HPV PCR test |          |          |           |
|--------------------------------------------------|------------------|----------|----------|-----------|
|                                                  | Negative         | Positive |          |           |
|                                                  |                  | LR-HPV   | pHR-HPV  | HR-HPV    |
|                                                  | N (%)            | N (%)    | N (%)    | N (%)     |
| <b>Cytological outcomes<sup>1</sup> (n= 231)</b> |                  |          |          |           |
| NILM (n=200)                                     | 101 (50.5)       | 15 (7.5) | 7 (3.5)  | 77 (38.5) |
| Atypical Squamous Cells <sup>2</sup> (n=7)       | 4 (57.1)         | 1 (14.3) | -        | 2 (28.6)  |
| LSIL (CIN I) (n=8)                               | 2 (25.0)         | 1 (12.5) | 1 (12.5) | 4 (50.0)  |
| HSIL (CIN II/III and CIN III) (n=16)             | 3 (18.8)         | 5 (31.2) | 2 (12.5) | 6 (37.5)  |

HPV, Human Papillomavirus; DNA: Deoxyribonucleic acid; PCR: polymerase chain reactions; LR-HPV, low-risk human papillomavirus; pHR-HPV: probably high-risk HPV; HR-HPV, high-risk human papillomavirus; NILM, negative for intraepithelial lesions or malignancy; LSIL, Low-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesions; CIN, Cervical Intraepithelial Neoplasia; HSIL, High-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesions;

<sup>1</sup> The number of women in cytological outcomes category may not add up to 270 due to missing information.

<sup>2</sup> Atypical Squamous Cervical Cells of Undetermined Significance (ASC-US) and Atypical Squamous Cervical Cells could not be excluded a High-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesion (ASC-H).

**Figure 1. HPV genotypes distribution among 150 HIV-HPV positive women in Northeast Brazil, from August 2014 to November 2017.**



HPV: human papillomavirus; LR: low-risk; pHR: probably high-risk; HR: high-risk human papillomavirus.



## 6 CONCLUSÃO

---

O presente trabalho apresentou importantes informações sobre a ocorrência de coinfeções por sífilis, citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e HPV, além do perfil clínico e epidemiológico de mulheres vivendo com HIV em Sergipe.

Deste modo, concluiu-se entre as 435 mulheres vivendo com HIV/AIDS de Sergipe, a maioria era adulta e parda, dentro da faixa etária de 26 a 49 anos, com mediana de 38 anos; apresentava baixa escolaridade e renda familiar média de um a dois salários mínimos; estava em uma relação estável; foi exposta ao HIV por via sexual. Quase a metade teve o início da vida sexual precocemente, com menos de 15 anos, e relatou uso de preservativo em todas as relações sexuais. Constatou-se que a maioria delas possuíam excelentes níveis de células T CD4<sup>+</sup> e baixas taxas de carga viral do HIV, e isso se devia, principalmente, à maioria estar em uso de TARV.

Relacionado à prevalência de coinfeções com HIV, excetuando-se a coinfeção por HPV, destacaram-se elevadas soropositividades para anticorpos IgG do citomegalovírus (96,6%), toxoplasmose (71,2%) e rubéola (90%). Além disso, a coinfeção sífilis-HIV foi a mais prevalente (9,1%), seguida pela tuberculose (3,9%), toxoplasmose (3,8%), hepatite B (2,8%), hepatite C (2,5%) e rubéola (1,8%). Ser de raça negra, contrair o HIV por via sexual, ter a primeira relação sexual com menos de 15 anos e fazer sexo por dinheiro foram fatores preditores da ocorrência de coinfeção.

Referente a coinfeção por HPV, mais da metade das 270 mulheres vivendo com HIV/AIDS analisadas apresentaram positividade no teste molecular de detecção do HPV (150/55,6%). A maioria das coinfectadas estava dentro da faixa etária de 26 a 49 anos, tinha de zero a quatro anos de estudo, possuía renda de um a dois salários mínimos, havia sido diagnosticada por HIV a menos de cinco anos, tinha contagem de células T CD4<sup>+</sup> maior que 350 células/mm<sup>3</sup>, tinha a carga viral do HIV suprimida, relatou o uso de antirretrovirais e os usavam há menos de cinco anos. Mulheres coinfectadas pelo HPV apresentaram maior probabilidade de ter quatro a oito anos de estudo e terem sido diagnosticadas com HIV a menos de cinco anos.

Entre as 150 coinfectadas foram identificados 24 tipos virais de HPV e os mais prevalentes foram: a) HPV de alto risco: 16, 31, 33, 35, 45 e 58; b) HPV de baixo risco: 6, 11 e 81; c) HPV de provável alto risco: 53 e 66. Pouco mais de 70% estava com HPV de alto risco de oncogenicidade e o mais prevalente foi o HPV 16, com prevalência cerca de seis vezes maior em relação aos demais genótipos de alto risco.

Entre 231 citologias analisadas, anormalidades citológicas foram identificadas em 13,4% (31 mulheres), entre estas as mais frequentes foram as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e, das 200 mulheres que não apresentaram lesões ou malignidade, quase a metade apresentava positividade para HPV. Ademais, a maioria das alterações cervicais estava associada aos genótipos de HPV de alto risco de oncogenicidade, principalmente aos genótipos 16 e 45.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Tendo em vista que a epidemiologia da infecção pelo HIV e seus agravos evoluiu muito desde o início da epidemia da AIDS, em especial, após a introdução das TARV, acredita-se que a baixa prevalência de algumas coinfeções se deva ao impacto gerado pela dispensação universal e gratuita de antirretrovirais e por políticas públicas eficazes de prevenção e controle de infecções oportunistas, como programas de vacinação e medidas profiláticas. No entanto, é importante a ampliação de estratégias de prevenção em relação a outras infecções, principalmente as sexualmente transmissíveis, como a sífilis e o HPV.

Em relação à coinfeção por HPV, presume-se que o controle da infecção pelo HIV, demonstrado pela maioria das mulheres usar antirretrovirais e apresentar bons níveis de linfócitos T CD4+ e carga viral, parece promover alguma proteção para o desenvolvimento de lesões cervicais. E, em países onde foram adotados programas de vacinação contra o HPV, como o Brasil, espera-se que haja uma diminuição na incidência da infecção por HPV e, consequentemente das lesões intraepiteliais cervicais e do câncer cervical invasivo.

No entanto, foi detectada uma variedade de genótipos de HPV (não vacinais) e uma alta prevalência de HPV de alto risco de oncogenicidade. Diante disso, é válido ressaltar que a vacinação quadrivalente contra HPV ofertada no Brasil pode não proporcionar proteção para uma parcela significativa de doenças relacionadas ao HPV na população feminina vivendo com HIV/AIDS no estado de Sergipe.

Assim, espera-se que os resultados obtidos neste trabalho possam ajudar, futuramente, na monitorização e avaliação da eficácia das vacinas contra o HPV, além de direcionar o atendimento e planejamento de políticas de saúde pública para as mulheres que vivem com HIV no estado de Sergipe, com ações de educação, prevenção e controle dessas coinfeções.

## REFERÊNCIAS

---

- ABBAS, A. K. Doenças da imunidade. In: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K; FAUSTO, Nelson. **Robbins e Cotran Patologia: Bases patológicas das doenças**. São Paulo: Saunders Elsevier, 2005. p. 259-260.
- ABRAHAM, A. G.; STRUCKLER, H. D.; D'SOUZA, G. Invasive Cervical Cancer Risk Among HIV-Infected Women Is a Function of CD4 Count and Screening. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 63, n. 5, 2013.
- ACOSTA, L. M. W.; GONÇALVES, T. R. Coinfecção HIV / sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 40, n. 6, p. 435–442, 2016.
- ADOLF, R. et al. Prevalence and risk factors associated with syphilis in a cohort of HIV positive individuals in Brazil. **AIDS care**, v. 24, n. 2, p. 252-258, 2012.
- AKGÜN, K. M. et al. Critical illness in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 8, n. 3, p. 301-307, 2011.
- ALIBERT, J. Host Persistence: Exploitation of Anti-inflammatory Pathways by *Toxoplasma gondii*. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 2, p. 162-170, 2005.
- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (AMA). The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. **Journal of the American Medical Association**, v. 262, n. 7, p. 931–934, 1989.
- AMIRI, F. B.; MOSTAFAVI, E.; MIRZAZADEH, A. HIV, HBV and HCV Coinfection prevalence in Iran – a systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, 2016.
- ANTTILA, A. et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: Randomised study within organised screening programme. **BMJ (Online)**, v. 340, n. 7754, p. 1014, 2010.
- ARAÚJO, A. C. L. et al. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of HIV-infected women. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 117, n. 3, p. 211–216, 2012.
- ARBYN, M. et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. **Vaccine**, v. 24, p. 78–89, 2006.
- ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO (AHMV). **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares**. Porto Alegre, 2017. 120p.
- BADIAL, R. M. et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. **Medicina (Baltimore)**, v. 97, n. 14, 2018.

BAILEY, C. L.; SMITH, V.; SANDS, M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults.

**International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, 2008.

BARBOSA, I. R.; HOLANDA, C. M. C. X.; ANDRADE-NETO, V. F. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil.

**Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 4, p. 377-382, 2009.

BATISTA, J. D. et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in people living with HIV: cohort from HIV referral health centers in Recife, Brazil. **PLoS One**, v. 8, n. 5, 2013.

BRANDAO, V. C. R. A. B. et al. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 5, p. 755–763, 2009.

BRASIL. **Plano Integrado de enfrentamento da feminização da Epidemia de AIDS e outras DST**. Brasília: Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS, Área Técnica de Saúde da Mulher, Secretaria Especial de Políticas para as Mulheres, Fundo de População das Nações Unidas, mar. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Vigilância em Saúde. **Relatório de Situação – Sergipe**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Laudos Citopatológicos Cervicais - Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. **Decreto nº 8.166, de 23 de dezembro de 2013**. Regulamenta a Lei nº 12.382, de 25 de fevereiro de 2011, que dispõe sobre o valor do salário mínimo e a sua política de valorização de longo prazo. Brasília, DF: Presidência da República do Brasil, 2013.

Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2013/decreto/d8166.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8166.htm). Acesso em: 08 jun. 2018.

BRASIL. **Decreto nº 8.948, de 29 de dezembro de 2016**. Regulamenta a Lei nº 13.152, de 29 de julho de 2015, que dispõe sobre o valor do salário mínimo e a sua política de valorização de longo prazo. Brasília, DF: Presidência da República do Brasil, 2016a.

Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2016/decreto/D8948.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/decreto/D8948.htm). Acesso em: 08 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Coinfecção TB-HIV: panorama epidemiológica e atividades colaborativas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de IST, AIDS e Hepatites Virais. **Relatório de monitoramento clínico do HIV**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, AIDS e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de IST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018**. Ano V, n. 1. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. v. 49, n. 31. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018d.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Território e Ambiente: área da unidade territorial**. Rio de Janeiro, RJ: IBGE, 2018e. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama>. Acesso em: 30 jul. 2019.

BRASIL. População estimada. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Estimativas da população residente com data de referência 1º de julho de 2018**. Rio de Janeiro, RJ: IBGE, 2018f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de IST, AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2019**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019a.

BRASIL. **Indicadores e dados básicos da AIDS nos municípios brasileiros**. 2019b. Disponível em: <http://indicadores.AIDS.gov.br>. Acesso em: 10 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2020: incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2020.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 2, p. 207-217, 2001.

BRUNI, L. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). **Human Papillomavirus and Related Diseases Report**. 2019.

BUCHACZ, K. et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: A cohort study. **AIDS**, v. 24, p. 1549–1559, 2010.

BUCHACZ, K. et al. Incidence of AIDS-opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, p. 862-872. 2016.

CALLEGARI, F. M. et al. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil. **AIDS and Behavior**, v. 18, p. 104–109, 2014.

CAMPOS, R. R. et al. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 5, p. 248–256, 2005.

CARMO, E. F. S.; FIORINI, A. Principais técnicas moleculares para detecção do papilomavírus humano. **Revista Saúde e Biologia**, v. 2, n. 1, p. 29-31, 2007.

CARRUTHERS, V. B.; BOOTHROYD, J.C. Pulling together: an integrated model of Toxoplasma cell invasion. **Current Opinion in Microbiology**, v.10, n.1, p.83-9, 2007.

CARVALHO, L. G. M. et al. Co-infecção por Mycobacterium tuberculosis e vírus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 424-429, 2006.

CASTILHO, J. L. et al. A cross-sectional study of high-risk human papillomavirus clustering and cervical outcomes in HIV-infected women in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2015.

CASTRO, K. G. et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. **Clinical Infectious Diseases**, v. 17, n. 4, p. 802–810, 1993.

CECCATO JUNIOR, B. P. V. et al. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, n. 4, p. 178–185, 2015.

CHARURAT, M. et al. Changing Trends in Clinical AIDS Presentations and Survival among HIV-1-Infected Women. **Journal of Women's Health**, v. 13, n. 6, p. 719-730, 2004.

CHOI, Y. J.; PARK, J.S. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 27, n. 2, p. 1-12, 2016.

CLIFFORD, G. M. et al. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. **AIDS**, v. 20, n. 18, p. 2337-44, 2006.

CLIFFORD, G. M. *et al.* Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 7, p. 1732–1740, 2016.

CLIFFORD, G. M.; TULLY, S.; FRANCESCHI, S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: A meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 9, p. 1228–1235, 2017.

COELHO LIMA, M. L. et al. Human papillomavirus in women with and without HIV-1 infection attending an STI clinic in Vitoria, Brazil. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, v. 8, n. 5, p. 286–290, 2009.

COELHO, L. et al. Trends in overall opportunistic illnesses, *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis and *Mycobacterium avium* complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: A systematic review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 196-210, 2014.

COFFIN, J. M. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. **Science**, v. 267, n.5197, p. 483-489, 1995.

CORRÊA, C. M. et al. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 425-430, 2011.

COSTA, R. F. A. et al. Trend analysis of the quality indicators for the Brazilian cervical cancer screening programme by region and state from 2006 to 2013. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2018.

CRABTREE-RAMIREZ, B. et al. Time to HAART Initiation after Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Patients with AIDS in Latin America. **Plos One**, v. 11, n. 6, p. 1-11, 2016.

CURRAN, J.W.; JAFFE, H.W. AIDS: the early years and CDC's response. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 60, n. 4. p. 64-69. 2011.

DEAYTON, J.R. et al. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 14, n. 9, p. 1163-1670, 2000.



DEGENHARDT, L. et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. **Lancet Glob Health**, v. 5, n. 12, 2017.

DENSLOW, S. A. et al. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: A systematic global review. **International Journal of STD and AIDS**, v. 25, n. 3, p. 163–177, 2014.

DILLNER, J. et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 337, 2008.

DREYER, G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 47, p. 95–106, 2018.

DUBEY, J.P.; LINDSAY, D.S.; SPEER, C.A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradizoytes, and spoozoytes and biology and development of tissue cysts. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 11, n. 2, p. 267-299, 1998.

DUBEY, J. P.; SU, C. Population biology of *Toxoplasma gondii*: what's out and where did they come from. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n.2, p. 190-195, 2009.

EKSTRÖM, J.; FORSLUND, O.; DILLNER, J. Three novel papillomaviruses (HPV109, HPV112 and HPV114) and their presence in cutaneous and mucosal samples. **Virology**, v. 387, n. 2, p. 397-331, 2010.

ENTIAUSPE, L. G. et al. Uncommon non-oncogenic HPV genotypes, TP53 and MDM2 genes polymorphisms in HIV-infected women in Southern Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 18, n. 6, p. 643–650, 2014.

ERICKSON, B. K.; ALVAREZ, R. D.; HUH, W. K. Human papillomavirus: What every provider should know. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 208, n. 3, p. 169–175, 2013.

FAGUNDES, V. H. V. et al. Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 32, p.141-145, 2010.

FEDRIZZI, E. et al. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 23, n. 4, p. 205–209, 2011.

FERNANDES, J. V. et al. Biology and natural history of human papillomavirus infection. **Open Access Journal of Ophthalmology**, v. 5, p.1-12, 2013.

FREY, T. K. Molecular biology of rubella virus. **Advances in Virus Research**, v. 44, p. 69-160, 1994.

- FOLUSAKIN, A.; FELLOW, M.D.; SCOTT, D. HIV-1 Associated Opportunistic Infections, Toxoplasmosis. **StatPearls Publishing**. 2017. [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>. Acesso em: 10 jun. 2018.
- FOWOTADE, A. High seropositivity of IgG and IgM antibodies against cytomegalovirus (CMV) among HIV-1 seropositive patients in Ilorin, Nigeria. **African Health Science**, v. 15, n. 1, p. 1-9. 2015.
- GAO, J.; ZHENG, P.; FU, H. Prevalence of TB/HIV Co-Infection in Countries Except China: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 5, 2013.
- GOLDBERG, D. E. et al. HIV-associated retinopathy in the HAART era. **Retina**, v. 25, n. 5, p. 633-649, 2005.
- GRABMEIER-PFISTERSHAMMER, K. et al. High need for MMR vaccination in HIV infected adults in Austria. **Vaccine**, v. 32, n. 45, p. 6020–6023, 2014.
- GREGG, N. M. Congenital cataract following German measles in the mother. **Epidemiology and Infection**, v. 107, n. 1, p. iii-xiv, 1991.
- GRINSZTEJN, B. et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 72–80, 2009.
- GUIMARAES, R. M. et al. Tuberculose, HIV e pobreza: tendência temporal no Brasil, Américas e mundo. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 511-517, 2012.
- HALL, M. T. et al. Projected future impact of HPV vaccination and primary HPV screening on cervical cancer rates from 2017-2035: example from Australia. **PLoS One**, v. 13, n. 2, p. 1-19, 2018.
- HARPER, M. E. et al. Detection of lymphocytes expressing human T-lymphocyte virus type III in lymph nodes and peripheral blood of infected individuals by in situ hybridization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 83, 772-776, 1986.
- HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, R. U. *et al.* Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. **The Lancet HIV**, v. 4, n. 11, p. e495–e504, 2017.
- IROEZINDU, M. O. Disparities in the Magnitude of Human Immunodeficiency Virus-related Opportunistic Infections Between High and Low/Middle-income Countries: Is Highly Active Antiretroviral Therapy Changing the Trend? **Annals of Medical Health Sciences Research**, v. 6, n. 1, p. 4-18. 2016.
- JAISAMRARN, U. et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. **PLoS One**, v. 8, n. 12, 2013.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). **HIV prevention among adolescent girls and young women**. Geneva, 2016. Disponível em: <http://www.unAIDS.org> . Acesso em: 01 jul. 2018.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). **Ending AIDS: progress towards the 90-90-90 targets**. Global AIDS update. Geneva, 2017a. Disponível em: <http://www.unAIDS.org> . Acesso em: 01 jul. 2018.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). **UNAIDS data 2018**. 2018a. Disponível em: [https://www.unAIDS.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unAIDS.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf). Acesso em: 15 jul. 2019.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). **UNAIDS data 2019**. 2019a. Disponível em: [https://www.unAIDS.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unAIDS.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf). Acesso em: 12 dez. 2019.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS). **AIDSinfo - Trend of new HIV infections**. 2019b. Disponível em: <http://AIDSinfo.unAIDS.org/> . Acesso em: 12 dez. 2019.

KALICHMAN, S. C.; PELLOWSKI, J.; TURNER, C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: Systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. **Sexually Transmitted Infections**, v. 87, n. 3, p. 183–190, 2011.

KAPLAN, J. E. et al. USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: Introduction. **Journal Clinical Infectious Diseases**, v.21, supl. 1, p. 01-11, 1995.

KATKI, H. A. et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 7, p. 663–672, 2011.

KELLER, M. J. et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 10, p. 1573–1581, 2015.

KESTELYN, P. G.; CUNNINGHAM, E. T. HIV/AIDS and blindness. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, p. 208–213. 2001.

KIM, H.N. et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: Current evidence, recommendations and practical considerations. **International Journal of STD & AIDS**, v. 20, n. 9, 2009.

KODYM, P. et al. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. **Epidemiology & Infection**, v. 143, n. 3, p. 600-607, 2015.

KOFOED, K. et al. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 33, n. 3, p. 143-148, 2006.

KWAN, C. K.; ERNST, J. D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. **Clinical Microbiology Reviews**, V. 24, n. 2, p. 351–376, 2011.

LAMBERT, N. et al. Rubella. **Lancet**, v. 385, n. 9984, p. 2297-2307, 2015.

LANG, W. et al. Patterns of T-lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: From seroconversion to the development of AIDS. **Journal of Acquired Immunodeficiency Syndromes**, v.2, p. 63-69, 1989.

LEVI, J. E. et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, p. 3341-3345, 2002.

LIMA, C. A. et al. **Registro de Câncer de Base Populacional - Estimativas 2018: Incidência de Câncer no Estado de Sergipe e nas suas Regiões de Saúde**. Aracaju, 2017.

LIMA, B. M. C. et al. Human papillomavirus in women with and without HIV-1 infection attending an STI clinic in Vitoria, Brazil. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, v. 8, n. 5, p. 286–290, 2009.

LIPPMAN, S. A. et al. Prevalence, distribution and correlates of endocervical human papillomavirus types in Brazilian women. **International Journal of STD and AIDS**, v. 21, n. 2, p. 105–109, 2010.

LLENAS-GARCÍA, J. et al. Do HIV-positive adult immigrants need to be screened for measles-mumps-rubella and varicella zoster virus immunization? **AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV**, v. 25, n. 8, p. 980–989, 2013.

LODI, S. et al. The per-protocol effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy initiation. **AIDS**, v. 30, n. 17, p. 2659-2663, 2016.

LUCHETTI, A. T; DEL PORTO, L. R; MOURA, C. Incidência de infecção por citomegalovirus em pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida atendidos em Jundiaí, SP. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 33, n. 1, p. 21-25, 2015.

LUHN, P.; WENTZENSEN, N. HPV-based Tests for Cervical Cancer Screening and Management of Cervical Disease. **Current Obstetrics and Gynecology Reports**, v. 2, n. 2, p. 76-85, 2013.

LUQUE, A. E. et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 4, p. 428-434, 2006.

MANOS, M. M. et al. The use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. **Cancer cells**, v. 7, p. 209-214, 1989.

LUZ, P. M. et al. Cervical cytological abnormalities and factors associated with high-grade squamous intraepithelial lesions among HIV-infected women from Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of STD and AIDS**, v. 23, n. 1, p. 12–17, 2012.

MARTEL, C. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 4, p. 664–670, 2017.

MARTINS, A. E. S. et al. Prevalence of human papillomavirus infection, distribution of viral types and risk factors in cervical samples from human immunodeficiency virus-positive women attending three human immunodeficiency virus-acquired immune deficiency syndrome reference centres in northeastern Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 6, p. 738-747, 2014.

MBULAWA, Z. Z. et al. Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 1, p.15-27, 2012.

MCCUTCHAN, J. A. Virology, immunology, and clinical course of HIV infection. **The Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 58, n. 1, p. 5-12, 1990.

MCKENZIE, N. D. et al. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. **Gynecologic Oncology**, v. 116, n. 3, p. 572-577, 2010.

MEYS, R; GOTCH, F. M; BUNKER, C. B. Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus: an immune reconstitution-associated disease? **British Journal of Dermatology**, v. 162, n. 1, p. 6-11, 2010.

MEYRELLES, A. R. I. et al. HIV/HPV co-infection during pregnancy in southeastern Brazil: Prevalence, HPV types, cytological abnormalities and risk factors. **Gynecologic Oncology**, v. 128, n. 1, p. 107–112, 2013.

MIRANDA, A. E. et al. High-risk papillomavirus infection among women living with human Immunodeficiency virus: Brazilian multicentric study. **Journal of Medical Virology**, v. 89, n. 12, p. 2217–2223, 2017.

MOCARSKI, E. S. **Cytomegaloviruses and their replication**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.

MONTOAYA, J.G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. **Lancet**, v. 363, n. 9425, p. 1965-1976, 2004.

MUÑOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 518–527, 2003.

NEVES, R. L. R. M et al. Sentimentos vivenciados por mulheres infectadas pelo HIV por meio do parceiro fixo. **Revista Interdisciplinar NOVAFAPI**, Teresina, v.3, n.3, p.26-32, 2010.

NGOBENI, R.; SAMIE, A. Prevalence of *Toxoplasma gondii* IgG and IgM and associated risk factors among HIV-positive and HIV-negative patients in Vhembe District of South Africa. **African Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 1-9, 2017.

NUNES, C. L. X et al. Características clinicoepidemiológicas de um grupo de mulheres com HIV/AIDS em Salvador-Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 436-440, 2004.

OLIVEIRA, F. A. et al. Human papillomavirus genotype distribution and risk factors for infection in women from a small municipality in north east Brazil. **International Journal of STD and AIDS**, v. 23, n. 9, p. e5–e10, 2012.

OLIVEIRA, S. B.; MERCHAN-HAMANN, E.; AMORIM, L. D. A. F. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p.433-438, 2014.

ONEN, N. F.; OVERTON, E. T. A review of premature frailty in HIV-infected persons; another manifestation of HIV-related accelerated aging. **Current Aging Science**, v. 4, n. 1, p. 33-41, 2011.

PARKER, R.; GALVÃO, J. Quebrando o silêncio: mulheres e AIDS no Brasil. Rio de Janeiro: Relume-Dumará, 1996. 206p.

PESSOA, S. D. et al. Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART. **Vaccine**, v. 28, n. 6, p. 1606–1612, 2010.

PIROTH, L. et al. Does hepatitis C virus coinfection accelerate clinical and immunological evolution of HIV infected patients? **AIDS**, v. 12, p. 381-388, 1998.

POTTER, D. et al. Correlates of syphilis seroreactivity among pregnant women: The HIVNET 024 trial in Malawi, Tanzania, and Zambia. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 33, n. 10, p. 604–609, 2006.

PRADO, T. N. et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. **BMC infectious diseases**, p. 1–8, 2014.

RICHART, R. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 10, n. 4, p. 748–84, 1967.

ROCHA-BRISCHILIARI, S. C. et al. Risk factors for cervical HPV infection and genotypes distribution in HIV-infected South Brazilian women. **Infectious Agents and Cancer**, v. 9, n. 1, p. 2–7, 2014.

ROCKSTROH, J. K. et al. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 192, n. 6, p. 992–1002, 2005.

RODA HUSMAN, A. M. et al. c improves human papillomavirus detection by PCR. **The Journal of general virology**, v. 76, n. 4, p. 1057–62, 1995.

RODGERS, C. A.; HARRIS, J. R. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. **International Journal of STD & AIDS**, v. 7, n. 5, p. 307-309, 1996.

RODRIGUES, E. H.; ABATH, F. G. Doenças sexualmente transmissíveis em pacientes infectados com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p. 47–52, 2000.

RODRIGUES, L. L. S. et al. Sexually transmitted infections among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Tapajós region, Amazon, Brazil: Self-collected vs. Clinician-collected samples. **PLoS One**, v. 14, n. 4, p. 1-21, 2019.

SADIQ, S. T. et al. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. **Sexually Transmitted Infections**, v. 81, n. 5, p. 380-385, 2005.

SANJOSE, S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 11, p. 1048–1056, 2010.

SANTOS, N. J. S. et al. Contextos de vulnerabilidade para o HIV entre mulheres brasileiras. **Revista Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 2, p. 321-333. 2009.

SCHIFFMAN, M. et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser cohort study. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 20, n. 7, p. 1398–1409, 2011.

SCHIFFMAN, M. et al. Cancer screening: A large-scale evaluation of the cobas HPV test. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 24, p. 1–18, 2016.

SCHWARZE-ZANDER, C. et al. Measles, mumps, rubella and VZV: Importance of serological testing of vaccine-preventable diseases in young adults living with HIV in Germany. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 2, p. 236–244, 2017.

SERRA, I. G. S. S. et al. Prevalence of human papillomavirus types associated with cervical lesions in Sergipe state, Northeastern Brazil: High frequency of a possibly carcinogenic type. **Epidemiology and Infection**, v. 146, n. 9, p. 1184–1193, 2018.

SERRANO, B. et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 13, p. 1732–1741, 2015.

SHAFER, A. et al. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to degree of immunosuppression. **The American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 164, n. 2, p. 593-599. 1991.

SHIELS, M. S.; ENGELS, E. A. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 12, n. 1, p. 6–11, 2017.

SIGNORINI, D. J. H. P. et al. Prevalência da co-infecção HIV-sífilis em um hospital universitário da Cidade do Rio de Janeiro no ano de 2005. **Revista da Sociedade Brasileira**

**de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p. 282–285, 2007.

SILVA, L. et al. High-risk human papillomavirus and cervical lesions among women living with HIV/AIDS in Brazilian Amazon, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 557–562, 2015.

SKINNER, S. R. et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 10, p. 2428–2438, 2016.

SO, K. A. et al. Human papillomavirus genotype - specific risk in cervical carcinogenesis. **Journal of gynecologic oncology**, v. 30, n. 4, p. e52, 2019.

STADEN, R. The Staden sequence analysis package. **Molecular Biotechnology**, v. 5, n. 3, p. 233–241, 1996.

STEININGER, C. et al. Cytomegalovirus genotypes present in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients. **AIDS**, v. 19, p. 273–278. 2005.

STRICKLER, H. D. et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 14, p. 1062–1071, 2003.

STONEBURNER, R. Survival in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus—Infected Tuberculosis Patients in New York City. **Archives of Internal Medicine**, v. 152, n. 10, p. 2033–2037, 1992.

SULKOWSKI, M. S. et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. **JAMA**, v. 283, p. 74–80, 2000.

TEIXEIRA, M. F. et al. High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution among women infected with HIV in Manaus, Amazonas. **Virology Journal**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2018.

TENGAN, F. M. et al. Prevalence of hepatitis B in people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v.17, p. 587, 2017.

TENTER, A. M., HECKEROTH, A.E.; WEISS, L.M. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. **International Journal for Parasitology**, v. 30, n. 12, p. 1217–1258, 2000.

TJALMA, W. A. et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 4, p. 854–867, 2013.

TOOSSI, Z et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 123, n. 2, p. 233–238, 2001.



TRAVASSOS, A. G. et al. Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV-infected women. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. 1–17, 2017.

TRÉPO, C.; CHAN, H. L. Y.; LOK, A. Hepatitis B virus infection. **The Lancet**, v. 384, n. 9959, 2053–2063, 2014.

TSIMIS, M. R.; SHEFFIELD, J. S. Update on syphilis and pregnancy. **Journal of Birth Defects**, v. 109, n. 5, p. 347-352, 2017.

UNITED STATES OF AMERICA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents**. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. V. 58, n. RR-4. April 10, 2017a. Disponível em: [https://AIDSinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://AIDSinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf). Acesso em: 02 jul. 2018.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health and Human Services. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV**. 2017b. Disponível em: <https://AIDSinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> . Acesso em: 04 jul. 2018.

UNITED STATES OF AMERICA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among Homosexual Men – New York City and California. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 25, p. 305-308. 1981.

VIDAL, J. E. et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. **AIDS Patient Care STDS**, v. 19, n. 10, p. 626-634, 2005.

WEIS, N. et al. Impact of Hepatitis C Virus Coinfection on Response to Highly Active Antiretroviral Therapy and Outcome in HIV-Infected Individuals: A Nationwide Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 10, p. 1481–1487, 2006.

WEISS, L. M.; DUBEY, J.P. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 8, p. 895-901, 2009.

WEISSBERG, D. et al. Ten years of antiretroviral therapy: Incidences, patterns and risk factors of opportunistic infections in an urban Ugandan cohort. **PLOS ONE**, v. 13, n. 11, 2018.

WENTZENSEN, N. et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 9, p. 2151-2158, 2009.

WOHL, D. A. *et al.* The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. **HIV Clinical Trials**, v. 6, n. 3, p. 136-146, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**,

**Human Papillomaviruses**, v. 90. Geneva: WHO, 2007. Disponível em <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf> . Acesso em: 02 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015**. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2015/en/>. Acesso em: 02 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Hepatitis Report 2017**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>. Acesso em: 02 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Report 2018**. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Acesso em: 02 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory Cancer (GLOBOCAN). **Fact Sheets: Cervix uteri**. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2019.

XAVIER, G.A. et al. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.55, n.1, p. 25-30, 2013.

XIAO, J. et al. Spectrums of Opportunistic Infections and Malignancies in HIV-infected Patients in Tertiary Care Hospital, Chine. **Plos One**, v. 8, n. 10, 2013.

ZE-DONG WANG, M. S. A. et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet HIV**, v. 4, n. 4, 2017.

| I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO / ASPECTOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS |                                  |                       |                                          |                 |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|-----------------|
| 1.1 Nome:                                               |                                  |                       |                                          |                 |
| 1.2 Idade:                                              |                                  | DN:                   |                                          |                 |
| 1.3 Ocupação                                            |                                  |                       |                                          |                 |
| 1.4 Município de residência                             |                                  |                       |                                          |                 |
| 1.5 Zona de residência                                  | (1) Urbana                       |                       | (2) Rural                                |                 |
| 1.6 Telefone pessoal                                    |                                  |                       |                                          |                 |
| 1.7 Estado civil                                        | (1) Solteira                     |                       | (4) Viúva                                |                 |
|                                                         | (2) Casada                       |                       | (9) Ignorado                             |                 |
|                                                         | (3) Divorciada                   |                       |                                          |                 |
| 1.8 Cor/Etnia                                           | (1) Branca                       |                       | (4) Indígena                             |                 |
|                                                         | (2) Negra                        |                       | (5) Amarela                              |                 |
|                                                         | (3) Parda                        |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| II - DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS                             |                                  |                       |                                          |                 |
| 2.1 Escolaridade                                        | (1) Analfabeto                   |                       | (4) Ensino médio incompleto              |                 |
|                                                         | (2) Ensino fund. incompleto      |                       | (5) Ensino médio completo                |                 |
|                                                         | (3) Ensino fund. completo        |                       | (6) Superior Incompleto                  |                 |
|                                                         |                                  |                       | (7) Superior completo                    |                 |
|                                                         |                                  |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| 2.2 Situação profissional                               | (1) Empregado                    |                       | (5) Em auxílio doença                    |                 |
|                                                         | (2) Desempregado                 |                       | (6) Aposentado por _____                 |                 |
|                                                         | (3) Em auxílio desemprego        |                       | (7) Não se aplica (do lar, estudante)    |                 |
|                                                         | (4) Autônomo                     |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| 2.3 Condições de moradia                                | (1) Própria                      |                       | (4) Alugada                              |                 |
|                                                         | (2) Em aquisição                 |                       | (5) Invadida                             |                 |
|                                                         | (3) Cédida                       |                       | (6) Outros                               |                 |
| 2.4 Infraestrutura                                      | ( ) Água encanada                |                       | ( ) Luz elétrica                         | 1-Sim           |
|                                                         | ( ) Fosso                        |                       | ( ) Esgoto                               | 2- Não          |
|                                                         |                                  |                       |                                          | 8-Não se aplica |
|                                                         |                                  |                       |                                          | 9-Ignorado      |
| 2.5 Número de pessoas que residem na casa               |                                  | (1) Reside sozinho    | (2) Reside com a família                 |                 |
|                                                         |                                  | (3) Reside com amigos | (4) Instituição                          |                 |
|                                                         |                                  | (5) Outros            | (9) ignorado                             |                 |
| 2.6 Situação econômica                                  | (1) Sem renda                    |                       | (2) Menos de 01 de salário               |                 |
|                                                         | (3) De 01 a 02 salários mínimos  |                       | (4) De 02 a 05 salários                  |                 |
|                                                         | (5) Mais de 05 salários          |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| III- DADOS SOBRE A EXPOSIÇÃO                            |                                  |                       |                                          |                 |
| 3.1 Tipo de vínculo conjugal                            | (1) Parceiro fixo                |                       | (4) Não possui parceiro fixo ou eventual |                 |
|                                                         | (2) Parceiro eventual            |                       |                                          |                 |
|                                                         | (3) Parceiro fixo e eventual     |                       | (5) Outros                               |                 |
| 3.2 N° de parceiros no último ano                       |                                  |                       | 3.3 Coitarca                             |                 |
| 3.4 Sexo por dinheiro                                   | (1) Faz sexo por dinheiro        |                       | (3) Nunca fez sexo por dinheiro          |                 |
|                                                         | (2) Já fez sexo por dinheiro     |                       | (8) Não Se aplica                        |                 |
|                                                         |                                  |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| 3.5 Uso de drogas                                       | (1) Usuária de droga endovenosa  |                       | (4) Já experimentou drogas               |                 |
|                                                         | (2) Usuária de drogas não end    |                       | (5) Nunca usou drogas                    |                 |
|                                                         | (3) Ex-usuária                   |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| 3.6 Uso de preservativo nas relações sexuais            | (1) Sempre                       |                       | (3) Nunca                                |                 |
|                                                         | (2) Às vezes                     |                       | (8) Não se aplica                        |                 |
|                                                         |                                  |                       | (9) Ignorado                             |                 |
| 3.7 Categoria de exposição ao HIV                       | (1) Parceiro atual HIV+          |                       | (5) Transmissão vertical                 |                 |
|                                                         | (2) Parceiro anterior HIV +      |                       | (6) Não sabe                             |                 |
|                                                         | (3) Usuária de drogas injetáveis |                       | (9) Ignorado                             |                 |
|                                                         | (4) Transfusão sanguínea         |                       |                                          |                 |

|                                                        |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |             |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>3.8 Forma como obteve o diagnóstico da infecção</b> | (1) Teste rápido<br>(2) Exames de rotina (fora do pré-natal)<br>(3) Durante pré-natal anterior<br>(4) Durante pré-natal atual (se estiver gestante) | (5) Durante parto de gestação anterior (teste rápido)<br>(6) Outros<br>(7) Durante internamento<br>(8) No banco de sangue<br>(9) Ignorado |             |
| <b>3.9 Tempo de diagnóstico</b>                        |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |             |
| <b>3.10 Exames</b>                                     | VDRL                                                                                                                                                |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.5.1 Resultados:</b>                               | ANTI HCV                                                                                                                                            |                                                                                                                                           |             |
| (1) Reagente                                           | HBSAG                                                                                                                                               |                                                                                                                                           |             |
| (2) Não reagente                                       | TOXOPLASMOSE IGG                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |             |
| (5) Inconclusivo                                       | TOXOPLASMOSE IGM                                                                                                                                    |                                                                                                                                           |             |
| (6) Não realizado                                      | RUBÉOLA IGG                                                                                                                                         |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | RUBÉOLA IGM                                                                                                                                         |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | CITOMEGALOVÍRUS IGM                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | CITOMEGALOVÍRUS IGG                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | DNA-HPV                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | Tipagem:                                                                                                                                            |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | Citologia oncótica:                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | Colposcopia:                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | Biópsia:                                                                                                                                            |                                                                                                                                           |             |
|                                                        | Tuberculose:                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |             |
| <b>3.11 Está fazendo uso de antirretroviral?</b>       | (1) Sim      (2) Não      (3) Não se aplica<br>(9) Ignorado                                                                                         |                                                                                                                                           |             |
| <b>3.2.1 Se sim, qual o esquema?</b>                   | (1) Terapia tripla      (2) Outra      (3) Não se aplica<br>Nomes: _____<br>_____<br>_____                                                          |                                                                                                                                           |             |
| <b>3.12.2 Se sim, há quanto tempo iniciou?</b>         |                                                                                                                                                     | <b>Data de início:</b>                                                                                                                    | ___/___/___ |
| <b>3.12 Cd4</b>                                        | Data: _____ Valor: _____                                                                                                                            |                                                                                                                                           |             |
| <b>3.13 Carga viral</b>                                | Data: _____ Valor: _____                                                                                                                            |                                                                                                                                           |             |
| <b>IV- GESTANTE - DADOS DO PRÉ-NATAL</b>               |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.1 Paridade</b>                                    | G      P      A                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.2 Semanas de gestação na 1ª consulta</b>          |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.3 Início do pré-natal</b>                         | (1) 1º tri      (2) 2º tri      (3) 3º tri                                                                                                          |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.4 Realizou exame especular na gestação?</b>       | (1) Sim      (2) Não      (99) Ignorado                                                                                                             |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.4.1 Houve a presença de DST?</b>                  | (1) Sim      (2) Não      (88) Não se aplica<br>(99) Ignorado                                                                                       |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.4.1 Se sim, qual?</b>                             |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.5 Realizou PPD durante a gestação?</b>            | (1) Sim      (2) Não      (99) Ignorado                                                                                                             |                                                                                                                                           |             |
| <b>4.5.1 Se sim, qual o resultado?</b>                 | (1) Positivo      (3) Indeterminado      (88) Não se aplica<br>(2) Negativo      (99) Ignorado                                                      |                                                                                                                                           |             |

## **APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

---

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Convidamos a senhora para participar da pesquisa científica intitulada: **“DIAGNÓSTICO MOLECULAR DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO EM MULHERES SORORREAGENTES PARA HIV EM SERGIPE”** que está sendo realizada aqui no Centro de Referência em IST/AIDS. Neste estudo pretendemos analisar a prevalência de coinfeções em mulheres sororreagentes para HIV em Sergipe através do preenchimento de um formulário e coleta de material da região endocervical do colo uterino (durante exames ginecológicos de rotina).

Este trabalho não possui fins lucrativos e sua colaboração será voluntária. O possível constrangimento ao responder às perguntas será minimizado ao ser resguardado sigilo de todas as informações coletadas, de modo que o nome da senhora não aparecerá em nenhum relatório ou artigo. Informamos que a qualquer momento pode desistir e retirar seu consentimento sem qualquer prejuízo em sua relação com o serviço, pesquisador ou com a universidade. Desde já agradecemos a sua participação.

---

Brenda Evelin Barreto da Silva  
(Pesquisadora)

Telefone: (79) 99646-2233

---

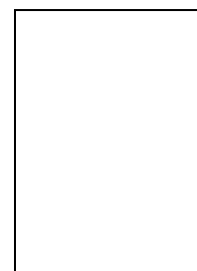
Profa. Dra. Lígia Mara Dolce de Lemos  
Orientadora

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

---

Sujeito da pesquisa ou responsável legal



Digital

Aracaju, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de 201\_\_.

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Diagnóstico molecular de papilomavírus humano no estado de Sergipe: aplicação de novos marcadores moleculares em estudos de diversidade genética e epidemiologia molecular

**Pesquisador:** Marcus Vinicius de Aragão Batista

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 23374014.1.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 533.952

**Data da Relatoria:** 14/03/2014

#### Apresentação do Projeto:

O PROJETO DE PESQUISA APRESENTA UMA AMPLA E ATUAL REVISÃO DE LITERATURA.

#### Objetivo da Pesquisa:

Este projeto visa utilizar métodos de diagnóstico molecular para avaliar a diversidade genética de papilomavírus humano no estado de Sergipe, associando os tipos e variantes com as diferentes manifestações clínicas e seus fatores de risco.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:**

Os procedimentos utilizados não apresentam risco habitual, visto serem de rotina do clínico e do laboratório.

**Benefícios:**

visa contribuir com o aumento do conhecimento acerca da diversidade genética dos tipos de HPV no Brasil, mais especificamente no estado de Sergipe, podendo auxiliar na avaliação da eficácia da vacina contra o HPV a ser disponibilizada pelo SUS. Além disso, os resultados deste projeto podem servir de base para o desenvolvimento de métodos diagnóstico e de vacinas mais específicas e efetivas.

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**CEP:** 49.060-110

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)2105-1805

**E-mail:** cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação de coinfeções sexualmente transmissíveis em mulheres com lesões cervicais no estado de Sergipe

**Pesquisador:** Marcus Vinicius de Aragão Batista

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 92514618.8.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.801.594

**Apresentação do Projeto:**

A pesquisa será descritiva, transversal e será realizada no Hospital Universitário-UFS-EBSERH, e a análise das amostras no Laboratório de Genética Molecular e Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe. Serão incluídos no estudo, mulheres com citologia cervical normal (devido aos casos de infecção latente) ou anormal apresentando lesões intraepiteliais.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Este projeto visa avaliar a associação das principais infecções genitais no desenvolvimento de lesões cervicais em mulheres do estado de Sergipe, Nordeste do Brasil.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os procedimentos utilizados não apresentam risco habitual, visto serem de rotina do clínico e do laboratório.

Benefícios:

Com este projeto esperamos obter informações sobre a prevalência de HPV e das principais infecções sexualmente transmissíveis que estão circulando no estado de Sergipe, que podem estar relacionadas com o desenvolvimento de lesões cervicais, incluindo câncer do colo do

**Endereço:** Rua Cláudio Batista s/nº

**Bairro:** Sanatório

**UF:** SE

**Município:** ARACAJU

**Telefone:** (79)3194-7208

**CEP:** 49.060-110

**E-mail:** cephu@ufs.br

## ANEXO B – Termo de aceitação de apoio financeiro (CNPQ)



2625945924738530

### TERMO DE ACEITAÇÃO DE APOIO FINANCEIRO A PROPOSTA DE NATUREZA CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E/OU DE INOVAÇÃO

Processo: 449851/2014-1  
 Título do Projeto: COINFECÇÕES E POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO VERTICAL EM MULHERES SORORREAGENTES PARA HIV EM SERGIPE  
 Instituição de Vínculo: Universidade Federal de Sergipe/UFS-SE  
 CNPJ: 13031547000104  
 Instituição de Execução: Universidade Federal de Sergipe  
 CNPJ: 13031547000104  
 Chamada: MCTI/CNPQ/Universal 14/2014 - Faixa A - até R\$ 30.000,00  
 Eu, Lígia Mara Dolce de Lemos, 048.720.638-05, declaro conhecer, concordar e atender integralmente às exigências Nº CPF (ou PASSAPORTE, se estrangeiro) da Chamada acima especificada e às Condições Gerais para Apoio Financeiro que regem a concessão dos recursos especificados abaixo:

#### AUXÍLIO FINANCEIRO

**Custeio:** R\$ 26.302,00

**Capital:** R\$ 3.600,00

**Valor Global:** R\$ 29.902,00

Tenho ciência:

- a) de que o prazo para utilização dos recursos financeiros começa a vigorar a partir da data da assinatura deste Termo de Aceitação, pelo período constante na Chamada correspondente; e
- b) das disposições legais e procedimentos para a adequada utilização de recursos financeiros e a correta prestação de contas (Manual de Utilização de Recursos Financeiros e Prestação de Contas).

#### 1. DA CONCESSÃO:

1.1. Ao aceitar o apoio financeiro, o BENEFICIÁRIO declara formalmente:

- a) dedicar-se às atividades pertinentes à proposta aprovada;
- b) observar o disposto nas Leis nº 8.666/93 e nº 10.973/04, nos Decretos nº 93.872/86 e nº 5.563/05 e na Lei nº 8.112/90, no que couber, bem como os demais instrumentos legais pertinentes;
- c) conhecer o Protocolo de Cooperação Técnica firmado entre a instituição de execução do projeto/plano de trabalho e o CNPq, publicado no Diário Oficial da União;
- d) conhecer e cumprir as exigências da Chamada à qual a proposta está relacionada, como também as normas do CNPq, ora em validade, relativas à modalidade de apoio financeiro aprovado, ciente que a eventual mudança dessas normas não afeta, altera ou incide sobre o presente documento, exceto quando proposta pelo CNPq e formalmente aceita pelo BENEFICIÁRIO;
- e) possuir anuência formal da instituição de execução do projeto/plano de trabalho, seja sob a forma de vínculo empregatício ou



## ANEXO C – Apresentação de trabalhos em congressos

### 8º Congresso Brasileiro sobre HIV-AIDS e Vírus Relacionados e o XII Simpósio Avanços na Patogenia e Manejo da AIDS (2018)

Certificado



**8º CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE  
HIV-AIDS E VÍRUS RELACIONADOS**  
XII SIMPÓSIO SOBRE AVANÇOS NA PATOGENIA E MANEJO DA AIDS  
26 a 28 de setembro de 2018  
Bahia Othon Palace Hotel - Salvador - Bahia

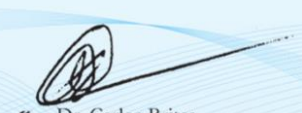
Certificamos que o trabalho  
Diagnóstico molecular do HPV em mulheres e gestantes sororreagentes para HIV de Sergipe  
dos autores  
Brenda Evelin Barreto da Silva, Marcus Vinicius de Aragão Batista, Victor Santana Santos, Ingrid Emmily Reis Santos, Edilaine Dória Araújo, Lígia Mara Dolce de Lemos  
foi apresentado durante o **8º Congresso Brasileiro sobre HIV-AIDS e Vírus Relacionados e o XIII Simpósio sobre Avanços na Patogenia e Manejo da AIDS**, realizado de 26 a 28 de setembro de 2018, no Bahia Othon Palace Hotel, Salvador, BA, Brasil, apresentado como Apresentação Oral.

Salvador, 28 de setembro de 2018.

Realização

**FBal**

Fundação Bahiana de Infectologia



Dr. Carlos Brites  
Presidente do Congresso

Carga horária: 25h20min

Certificado



**8º CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE  
HIV-AIDS E VÍRUS RELACIONADOS**  
XII SIMPÓSIO SOBRE AVANÇOS NA PATOGENIA E MANEJO DA AIDS  
26 a 28 de setembro de 2018  
Bahia Othon Palace Hotel - Salvador - Bahia

Certificamos que o trabalho  
Prevalência de coinfeções em mulheres HIV reagentes de Sergipe  
dos autores  
Brenda Evelin Barreto da Silva, Victor Santana Santos, Marcus Vinicius de Aragão Batista, Ingrid Emmily Reis Santos, Lígia Mara Dolce de Lemos  
foi apresentado durante o **8º Congresso Brasileiro sobre HIV-AIDS e Vírus Relacionados e o XIII Simpósio sobre Avanços na Patogenia e Manejo da AIDS**, realizado de 26 a 28 de setembro de 2018, no Bahia Othon Palace Hotel, Salvador, BA, Brasil, apresentado como Pôster.

Salvador, 28 de setembro de 2018.

Realização

**FBal**

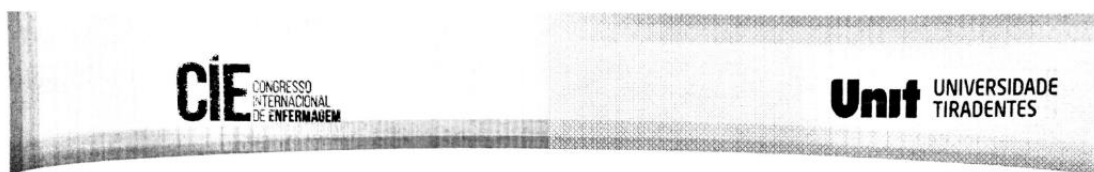
Fundação Bahiana de Infectologia



Dr. Carlos Brites  
Presidente do Congresso

Carga horária: 25h20min

## Congresso Internacional de Enfermagem (2019)



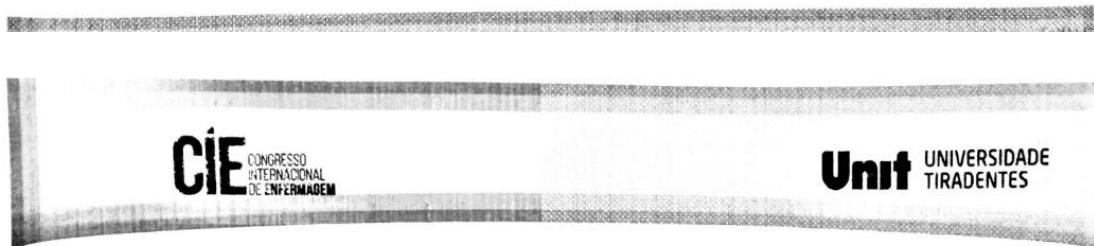
### CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MULHERES VIVENDO COM HIV EM SERGIPE** de autoria de Brenda Evelin Barreto da Silva, Victor Santana Santos, Ingrid Emmily Reis Santos, Marcus Vinicius de Aragão Batista, Lígia Mara Dolce de Lemos, foi apresentado no Congresso Internacional de Enfermagem (CIE), promovido pela Coordenação do Curso de Enfermagem da Universidade Tiradentes (UNIT) em Aracaju/SE, no período de 06 a 10 maio de 2019, na modalidade **E-PÔSTER**.

ARACAJU, 10 de maio de 2019

  
 \_\_\_\_\_  
 Profa. Dra. Juliana Cordeiro Cardoso  
 Pró-Reitora de Pós-Graduação, Pesquisa e  
 Extensão – UNIT

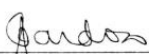
  
 \_\_\_\_\_  
 Profa. Dra. Daniele Martins de Lima Oliveira  
 Presidente Comissão Científica – CIE



### CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado **PREVALÊNCIA DE COINFEÇÕES ENTRE MULHERES VIVENDO COM HIV/AIDS DO ESTADO DE SERGIPE** de autoria de Brenda Evelin Barreto da Silva, Victor Santana Santos, Ingrid Emmily Reis Santos, Marcus Vinicius de Aragão Batista, Lígia Mara Dolce de Lemos, foi apresentado no Congresso Internacional de Enfermagem (CIE), promovido pela Coordenação do Curso de Enfermagem da Universidade Tiradentes (UNIT) em Aracaju/SE, no período de 06 a 10 maio de 2019, na modalidade **E-PÔSTER**.

ARACAJU, 10 de maio de 2019

  
 \_\_\_\_\_  
 Profa. Dra. Juliana Cordeiro Cardoso  
 Pró-Reitora de Pós-Graduação, Pesquisa e  
 Extensão – UNIT

  
 \_\_\_\_\_  
 Profa. Dra. Daniele Martins de Lima Oliveira  
 Presidente Comissão Científica – CIE



## I Congresso Internacional de Pesquisa Translacional e I Encontro de Pós-graduação da Saúde

Acesse <https://doi.org/10.1186/1745-6216-919UU9-A> para verificar se este certificado é válido. Código de validação: 919UU9-A



Acesse <https://doi.org/10.1186/1745-6216-919UUB-A> para verificar se este certificado é válido. Código de validação: 919UUB-A





## ANEXO D - Normas de submissão da revista "*Journal of Medical Virology*"

---

### JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY

---

#### Author Guidelines

### INSTRUCTIONS FOR CONTRIBUTORS

#### AIMS AND SCOPE

Journal of Medical Virology provides a means of rapid publication of original scientific papers on fundamental as well as applied research concerning viruses affecting humans. These include reports describing the characterisation, diagnosis, epidemiology, immunology and pathogenesis of human virus infection, as well as basic studies on virus morphology, genetics, replication and host-cell interactions.

#### ARTICLE TYPES FOR SUBMISSION

*Research Articles* describe significant, original, and complete findings in medical virology. A Research Article consists of an Abstract of no more than 200 words, Text of no more than 4,000 words (including Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion), no more than 50 References, and illustrations that are limited to 6 items (figures and tables).

*Short Communications* describe important, original, and urgent observations that are narrower in scope than those described in Research Articles. A Short Communication consists of an Abstract of no more than 200 words, Text of no more than 2,000 words (including Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion), no more than 20 References, and illustrations that are limited to 2 items (figures and tables).

*Reviews* are invited by the Editor. They cover the most up-to-date and significant advancements in the field. A Review consists of an Abstract of no more than 150 words, Text of no more than 5,000 words, no more than 100 References, and illustrations that are limited to 4 items (figures and tables). Please do not submit unsolicited Reviews.

*Commentaries* provide observation or analysis of an article. They typically appear in the same issue as the original article but may refer to any article published within the preceding 12 months. They are provided by the journal Editor or a peer reviewer. They may also be submitted by authors on an invite-only basis. Commentaries should be submitted in letter format with a maximum of 1,000 words, 10 references, and 1 item (figure and table).

*Letters to the Editor* are critiques of articles published in JMV in the last 12 months. A Letter should not exceed 750 words and contain no more than 10 references and 1 item (figure or table).

**For all clinical and epidemiological studies**, the manuscript should state clearly the approval of institutional review boards, the study design, sampling strategy, the inclusion criteria of subjects, a

summary of the key clinical and pathological data of the study groups.

#### SUPPLEMENTAL MATERIAL

**(Online publication only)** Supplemental material should be submitted with the manuscript for peer-review and approval by the Editors. Supplemental material, which should be referenced in the body of the main text, can include figures, tables, movies, and animations. We recommend using the following file types: Word Doc or PDF for text, tif or eps format for images, and movies in mov, wmv, mpg, or avi format. Online-only Supplemental Material will be published as submitted. It will not be copyedited or formatted by the publisher in any way. The accuracy and presentation of Supplemental Material is the sole responsibility of the authors. Please try to restrict individual file sizes to 10Mb maximum (zipped or unzipped).

**NOTE:** The journal no longer accepts Case Studies.

#### SUBMISSIONS

**MANUSCRIPTS** should be submitted via the on-line system at [ScholarOne](https://onlinelibrary.wiley.com/authorcenter/authors/authorservices). Number all pages in sequence and begin each section on a new page. Manuscripts should be divided into the following sections:

**TITLE PAGE.** This should contain the complete title of the paper; the names, titles, and affiliations of all authors (lists of degrees and diplomas should not be included); the institution at which the work was performed; the name, address, telephone, and [institutional email address](#) for the corresponding author; and a shortened title, not more than 40 characters, to be used as a running head. It is not possible to include the statements that “two authors contributed equally” or have two “first co-authors”.

**ABSTRACT.** This should be a factual condensation of the entire work and include statements of the problem, method of study, results, and conclusions. The abstract may not exceed 250 words.

**KEY WORDS.** Supply a list of three to six key words (it is okay to repeat words in the title), pertinent to the article, which will appear below the abstract and will be included in the index at the end of the volume.

**SEARCH ENGINE OPTIMIZATION.** Driving usage and readership is critically important to raising the visibility of your published research. One of the key factors in sustaining long-term usage is through search engine optimization (SEO). Below is a list of suggested ways of maximizing your SEO.

1. Make sure your article title is SEO-friendly. It should be descriptive, and it must include a key phrase from your topic.
  2. Provide up to five topic-specific key words or phrases in the key word field.
  3. Be sure your key words and phrases appear in your abstract several times, but don't go overboard or the search engine may kick you out.
  4. When referencing authors, be consistent. Use their names as they generally appear in past online publications.
  5. When appropriate, use your key words in article section headings.
- Remember: They can't read it if they can't find it!

For more detailed information on SEO, including helpful examples, go to

<http://authorservices.wiley.com/bauthor/seo.asp>.

**VIRUS NOMENCLATURE.** Each virus should be identified at least once, preferably in the *Introduction* or *Materials and Methods* section, using formal family, genus, and species terms, and where possible by using a precise strain designation term as developed by an internationally recognized specialty group or culture collection. Please note that the word type is not used before species designations that include a number. Formal terms used for virus families, genera, and species, should be those approved by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): Van Regenmortel, M.H.V.,

Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Carstens, E.B., Estes, M.K., Lemon, S.M., McGeoch, D.J., Maniloff, J., Mayo, M.A., Pringle, C.R., and Wickner, R.B. *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses*, Seventh ICTV Report, Academic Press. This volume also includes standard abbreviations for species. Once formal taxonomic names have been given in a paper, vernacular terms may be used.

#### *Formal taxonomic nomenclature*

In formal taxonomic usage, the first letters of virus order, family, subfamily, genus and species names are capitalized and the terms are printed in italics. Other words in the species name are not capitalized unless they are proper nouns or parts of nouns, for example *West Nile virus*. In informal usage, the name of the taxon should precede the term for the taxonomic unit; for example: "the family *Paramyxoviridae*," "the genus *Morbillivirus*." The following represent examples of full formal taxonomic terminology:

- 1 Order *Mononegavirales*, Family *Rhabdoviridae*, genus *Lyssavirus*, Species *Rabies virus*.
- 2 Family *Poxviridae*, subfamily *Chordopoxvirinae*, genus *Orthopoxvirus*, species *Vaccinia virus*.
- 3 Family *Picornaviridae*, genus *Enterovirus*, species *Poliovirus*.
- 4 Family *Bunyaviridae*, genus *Tospovirus*, species *Tomato spotted wilt virus*.

#### *Vernacular taxonomic nomenclature*

In formal vernacular usage, virus order, family, subfamily, genus and species names are written in lower case Roman script; they are not capitalized, nor are they printed in italics or underlined. In informal usage, the name of the taxon should not include the formal suffix, and the name of the taxon should follow the term for the taxonomic unit; for example "the picornavirus family," "the enterovirus genus." One particular source of ambiguity in vernacular nomenclature lies in the common use of the same root terms in formal family, genus or species names. Imprecision stems from not being able to easily identify in vernacular usage which hierarchical level is being cited. For example, the vernacular name "paramyxovirus" might refer to the family *Paramyxoviridae*, the subfamily *Paramyxovirinae*, or one species in the genus *Respirovirus*, such as *Human parainfluenza virus 1*. The solution in vernacular usage is to avoid "jumping" hierarchical levels and to add taxon identification wherever needed. For example, when citing the taxonomic placement of *Human parainfluenza virus 1*, taxon identification should always be added: "*Human parainfluenza virus 1* is a species in the genus *Respirovirus*, family *Paramyxoviridae*." In this example, as is usually the case, adding the information that this virus is also a member of the subfamily *Paramyxovirinae* and the order *Mononegavirales* is unnecessary.

It should be stressed that italics and capitals initial letters need to be used only if the species name refers to the taxonomic category. When the name refers to viral objects such as virions present in a preparation or seen in an electron micrograph, italics and capitals initial letters are not needed and the names are written in lower case Roman script. This also applies when the names are used in adjectival form, for instance tobacco mosaic virus polymerase. The use of italics when referring to the name of a species as a taxonomic entity signals that it has the status of an officially recognized species. The 7th ICTV Report (Van Regenmortel, M.H.V. et al., 1999, Academic Press) should be consulted to ascertain which names have been approved as official species names. When the taxonomic status of a new putative species is uncertain or its position within an established genus has not been clarified, it is considered a tentative species and its name is not written in italics although its initial letter is capitalized.

#### *TEXT:*

It is essential that authors whose "first" language is not English should arrange for their manuscripts to be written in idiomatic English prior to submission. Authors may use either English or American style; for the former, consult the Oxford Shorter Dictionary; for the latter, consult Merriam-Webster's. Manuscripts reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement to the effect that procedures had received official institutional



and ethical approval. Refer to patients by number (or, in anecdotal reports, by anonymous initials). The pronouns "we" and "our" should not be used. Split-infinitives should be avoided. Full names or identifiable designations should not be used in the text, tables, or illustrations. All measurements are to be in metric units. Avoid excessive use of acronyms and do not use unusual abbreviations. Species names should be in italics and have the first letter of the first word capitalized. All other words in the name should not be capitalized unless they are proper nouns or parts of nouns. Place acknowledgements as the last element of the text, before references.

#### REFERENCES:

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. Sample references follow:

*Journal article:* King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

*Book:* Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

Please note that journal title abbreviations should conform to the practices of Chemical Abstracts. For more information about AMA reference style - [AMA Manual of Style](#)

**LEGENDS.** A descriptive legend must accompany each illustration and must define all abbreviations used therein.

**TABLES.** Each table must have a title. They should be numbered in order of appearance with Roman numerals and be keyed into the text.

**ILLUSTRATIONS.** To ensure highest print quality, your figures must be submitted in TIF format according to the following minimum resolutions:

1200 dpi (dots per inch) for black and white line art (simple bar graphs, charts, etc.)

300 dpi for halftones (black and white photographs)

600 dpi for combination halftones (photographs that also contain line art such as labeling or thin lines)

**COLOR ART.** In addition to the above resolution guidelines, color art must be submitted in CMYK color space. Do not submit color figures in RGB. All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print.

**UNACCEPTABLE FORMATS.** Do not submit figures in the following formats: JPG, GIF, PSD, CRD, PCT, PPT, PDF, XLS, DOC, BMP, 123 (or other Lotus formats).

**GUIDELINES FOR COVER SUBMISSIONS.** If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please [follow these general guidelines](#).

#### Article Preparation Support

[Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

## EDITORIAL POLICIES

**ALL MANUSCRIPTS** submitted to the Journal of Medical Virology must be submitted solely to this journal, may not have been published in any part, language, or form in another publication of any type, professional or lay, and becomes the property of the publisher. The publisher reserves copyright, and no published material may be reproduced or published elsewhere without the written permission of the publisher and the author. The journal will not be responsible for the loss of manuscripts at any time. All statements in, or omissions from, published manuscripts are the responsibility of the authors who will assist the editors by reviewing proofs before publication. Reprint order forms will be sent with page proofs. No page charges will be levied against authors or their institutions for publication in the journal.

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

**Disclosure of Conflicts of Interest.** Authors must disclose in the manuscript any financial or other conflict of interest that might be construed to influence the contents of the manuscript, including the results or interpretation of publication. All sources of financial support for the study must be disclosed and acknowledged.

**Experimental Ethics.** In cases where a study involves the use of live animals or human subjects, authors must include in the appropriate section of the manuscript a statement that all experiments were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. The institutional committees that have approved the experiments must be named.

Authors must also include a statement that **informed consent** was obtained for any experimentation with human subjects including human volunteers.

Such statements should be repeated in the text of the article under the "Materials and Methods" or "Patients and Methods" section.

(This experimental ethics policy has been informed by and adapted from the ethical guidelines authored by EuCheMS-the European Association for Chemical and Molecular Sciences. For more information, see <http://www.euchems.org/Publications/index.asp>.)

For authors signing the copyright transfer agreement:

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp)

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services



[http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services

[http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

**ONLINE OPEN.** OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see [http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen\\_Terms](http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms). Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: <https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>. Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

### Article Promotion Support

[Wiley Editing Services](#) offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

??? PRODUCTION QUESTIONS ???

JMV Production  
E-mail: [jmvprod@wiley.com](mailto:jmvprod@wiley.com)

### Tools

-  [Submit an Article](#)
-  [Browse free sample issue](#)
-  [Get content alerts](#)